

UNIVERSIDAD COMPLUTENSE DE MADRID

FACULTAD DE MEDICINA



TESIS DOCTORAL

Epidemiología y prevención del cáncer cutáneo en pacientes con trasplante renal y cardiaco del Hospital General Universitario Gregorio Marañón

MEMORIA PARA OPTAR AL GRADO DE DOCTOR

PRESENTADA POR

Rita Cabeza Martínez

Directores

Pablo Lázaro Ochaita
Jesús Millán Núñez-Cortés
José Antonio Avilés Izquierdo

Madrid, 2012

Facultad de Medicina

Universidad Complutense de Madrid



TESIS DOCTORAL

*"EPIDEMIOLOGÍA Y PREVENCIÓN DEL CÁNCER CUTÁNEO
EN PACIENTES CON TRASPLANTE RENAL Y CARDIACO DEL
HOSPITAL GENERAL UNIVERSITARIO GREGORIO
MARAÑÓN"*

Autora: Rita Cabeza Martínez

Tesis doctoral realizada bajo la dirección del Dr. D. Pablo Lázaro Ochaita, del Dr. D. Jesús Millán Núñez-Cortés y del Dr. D. Jose Antonio Avilés Izquierdo en el Departamento de Dermatología de la Facultad de Medicina de la Universidad Complutense de Madrid, que para la obtención del grado de doctor, presenta Dña. Rita Cabeza Martínez.

Dedicada a Emilio y a mi madre por su apoyo constante.

Contenido

Listado de abreviaturas.....	9
Introducción	11
Objetivos	13
Antecedentes y estado actual de la cuestión.....	15
1. Definición y perspectiva histórica del trasplante	15
2. Inmunosupresión farmacológica	19
i. Objetivo de la inmunosupresión	19
ii. Fármacos empleados en la inmunosupresión	19
iii. Terapia inmunosupresora	25
3. Datos epidemiológicos sobre el cáncer en receptores de trasplante de órganos sólidos (RTO)	27
i. Datos globales sobre todo tipo de cánceres en RTO	27
ii. Datos globales sobre Cáncer Cutáneo No Melanoma (CCNM) en RTO	28
iii. Datos globales sobre Melanoma Maligno (MM) en RTO.....	39
iv. Datos globales sobre otras neoplasias cutáneas en RTO.....	42
v. Datos en España sobre cáncer de piel en RTO	43
4. Características clínicas e histológicas del cáncer cutáneo en receptores de trasplante de órganos sólidos	45

i.	Características clínicas e histológicas del CEC en RTO.....	46
ii.	Características clínicas e histológicas del CBC en RTO	48
iii.	Características clínicas e histológicas del Melanoma Maligno (MM) en RTO.....	49
5.	Factores de riesgo identificados en el desarrollo del cáncer de piel en RTO.....	50
i.	Factores de riesgo ambientales/hábitos.....	50
ii.	Factores de riesgo genéticos	52
iii.	Factores de riesgo específicos de los RTO	53
6.	Tratamiento del Cáncer cutáneo en RTO	56
7.	Prevención del Cáncer cutáneo en RTO	60
8.	El programa de receptores de trasplante renal y cardiaco en el Hospital Gregorio Marañón.....	65
	Material y Métodos	67
1.	Selección de pacientes.....	67
i.	Criterios de inclusión	67
ii.	Criterios de exclusión	67
2.	Obtención de datos	68
3.	Estudio descriptivo	72

i. Datos epidemiológicos	72
ii. Datos clínicos	74
iii. Datos histológicos	75
4. Análisis estadístico.....	77
Resultados.....	79
1. Características de la población de receptores del trasplante renal (RTR) y del trasplante cardiaco (RTC)	79
i. Sexo	79
ii. Edad media y edad al trasplante.....	79
iii. Distribución por fototipo cutáneo, color de piel, color de pelo y color de ojos	80
iv. Factores de riesgo para el desarrollo de cáncer cutáneo.....	83
2. Observaciones del cáncer no cutáneo en nuestra muestra	88
3. Observaciones del cáncer cutáneo en nuestra muestra	89
i. Incidencia de cáncer cutáneo	89
ii. Distribución de tumores cutáneos.....	89
iii. Curvas de probabilidad de estar libre de cáncer cutáneo	96
Discusión.....	115
1. Características de la población de RTR y del RTC	115

i. Sexo	115
ii. Edad al momento del trasplante	115
iii. Fototipo, color de piel, color de pelo y color de ojos.....	116
iv. Factores de riesgo para el desarrollo de cáncer cutáneo.....	117
2. Observaciones del cáncer no cutáneo en nuestra muestra	122
3. Observaciones del cáncer cutáneo en nuestra muestra	122
i. Diferencias entre RTR y RTC	122
ii. Incidencia de cáncer cutáneo	123
iii. Ratio CEC/CBC	124
iv. Distribución del cáncer cutáneo.....	125
Conclusiones.....	129
Anexo	133
Agradecimientos.....	145
Bibliografía	147

LISTADO DE ABREVIATURAS

- Ac: Anticuerpos
- AcMo: Anticuerpos monoclonales
- ALG: Anticuerpos policlonales antilinfocitos
- ATG: Anticuerpos policlonales antitimocitos
- AZT: Azatioprina
- CBC: Carcinoma Basocelular
- CCNM: cáncer cutáneo no melanoma
- CEC: Carcinoma Epidermoide
- CsA: Ciclosporina
- GST: glutation-S-transferasa
- MM: Melanoma Maligno
- MMF: Micofenolato Mofetil
- No: número
- RTC: receptor de trasplante de corazón
- RTO: receptor de trasplante de órganos sólidos
- RTR: receptor de trasplante de riñón
- SK: Sarcoma de Kaposi
- TMO: Trasplante de Médula Ósea
- VEB: virus de Ebstein Barr
- VHB: virus de hepatitis B
- VHC: virus de hepatitis C

- VHH-8: herpesvirus humano tipo 8
- VIH: virus de la inmunodeficiencia humana
- VIN: neoplasia intraepitelial de vulva
- VPH : papilomavirus humano
- Vs: versus

INTRODUCCIÓN

El trasplante de órganos sólidos ha pasado de ser una práctica excepcional a ser una actividad terapéutica de rutina. Los avances en fisiología, inmunología, farmacología y técnicas quirúrgicas no sólo han aumentado el número de trasplantes de órganos sólidos realizados anualmente si no también la esperanza de vida de estos pacientes. Este incremento en la supervivencia del receptor tras el período inmediato del trasplante permite observar las consecuencias a largo plazo de la inmunosupresión y del órgano injertado.

En 1971, Walder y colaboradores describieron por primera vez la asociación entre el trasplante de órganos sólidos y el aumento de riesgo de cáncer de piel (2). Objetivaron que en estos pacientes, el Carcinoma Epidermoide (CEC) era el cáncer de piel más frecuente en contra de lo que ocurre en la población general donde el Carcinoma Basocelular es el cáncer cutáneo predominante. Esta observación fue confirmada en estudios posteriores (3-10).

Con el punto de partida de que el CEC es el cancer de piel más frecuente en pacientes trasplantados de órganos sólidos nos decidimos a realizar un estudio epidemiológico del cáncer cutáneo en pacientes receptores de trasplante renal y cardiaco en el Hospital General Universitario Gregorio Marañón en Madrid. Con el presente trabajo pretendemos aportar más datos sobre los factores de riesgo asociados al desarrollo de cáncer de piel en estos pacientes, sobre la influencia del tratamiento inmunosupresor en el desarrollo del mismo así como mejorar la educación de los pacientes en la prevención del cáncer de piel.

Somos conscientes de que la experiencia de un solo centro no es generalizable de manera universal, si bien puede ser útil a la hora de analizar experiencias similares en otros centros.

OBJETIVOS

1. Determinar la epidemiología del cáncer cutáneo en pacientes con trasplante renal y trasplante cardiaco en una muestra homogénea
2. Identificar las características clínicas de los tumores cutáneos en pacientes trasplantados de órganos sólidos
3. Identificar factores de riesgo asociados al desarrollo de tumores cutáneos en pacientes trasplantados de órganos sólidos
4. Comparar los resultados de nuestra muestra con la de otros estudios en pacientes con trasplante renal y trasplante cardiaco

ANTECEDENTES Y ESTADO ACTUAL DE LA CUESTIÓN

1. Definición y perspectiva histórica del trasplante

Los términos trasplante e injerto son a veces usados como sinónimos. Sin embargo, trasplante se aplica preferentemente para referirse a trasplantes de órganos (por ejemplo: trasplante de riñón) e injerto al trasplante de tejidos (por Ej.: injerto de piel, injerto de hueso).

El primer antecedente histórico del trasplante de tejidos se remonta al año 1000 a.C., cuando un cirujano indio llamado Sushruta utilizó el trasplante de piel de los glúteos con el objeto de reconstruir la nariz y el pabellón de la oreja.

En China, Hua-To (136-208 d. C) reemplazó, bajo anestesia, órganos enfermos por órganos sanos en seres humanos. En el año 300 d.C según la leyenda de los santos Cosme y Damián, éstos amputaron la pierna de un gladiador etíope muerto para reemplazar la pierna gangrenosa del diácono Justiniano (Figura 1). En 1200 d. C, San Antonio de Padua refirió haber reimplantado el pie de un hombre joven que se lo había mutilado por accidente.

En el siglo **XVI** el médico italiano Gasparo Tagliacozzi, se hizo famoso al elaborar una técnica para reconstruir la nariz en la que utilizaba un injerto cutáneo de la parte interna del brazo.

John Hunter (1728-1793) es considerado el padre de la cirugía experimental por sus investigaciones como por ejemplo el autotrasplante de un espolón de

gallo en la cresta y el xenotrasplante de un diente humano en la cresta de un gallo.

Durante los **siglos XVIII y XIX** se realizaron por primera vez con éxito trasplantes de piel y córnea.



FIGURA 1: CUADRO DE LOS SANTOS COSME Y DAMIAN ATRIBUIDO AL MAESTRO DE LOS BALBASES, BURGOS, ESPAÑA (DC. 1495)

La época propiamente científica de los trasplantes de órganos empieza en el **siglo XX**. El descubrimiento de los grupos sanguíneos ABO por Karl Landstainer marcó la pauta para el conocimiento de los antígenos sanguíneos como antígenos del trasplante.

Emerich Ullman en 1902 realizó el primer trasplante renal en un animal. En 1906 Alexis Carrell realizó un autotrasplante renal en un perro con un método de triangulación anastomótica vascular empleando sutura continua. De forma paralela a los trabajos de A. Carrel, Murphy en 1914 observó la presencia de infiltrado linfocitario alrededor de los órganos trasplantados que sufrían rechazo del huésped. Esto apoyó los trabajos de P.A. Gorer para establecer las bases del sistema genético de histocompatibilidad en 1937.

En 1933, el ruso Voronoy realizó el primer **trasplante renal** a una joven en coma urémico a partir de un hombre de 60 años. Durante la década de los cincuenta se avanzó en la investigación inmunológica, siendo en 1958, en Boston, donde se realizó un trasplante utilizando dosis de inmunosupresores (11-14). En 1963, Guy Alexandre en Lovaina (Bruselas) realizó el primer trasplante renal a partir de un cadáver en situación de "muerte cerebral" y con corazón latiente.

Por otra parte, el trasplante experimental de A. Carrel sirvió de base a futuros procedimientos como **el trasplante de corazón** de Mann (1933) quien anastomosó la carótida primitiva del receptor a la aorta del donador. Demijov en 1942 trasplantó el corazón donado en el tórax del receptor, conservando el corazón de éste, con lo que pretendía que un segundo corazón actuase como bomba intratorácica auxiliar. Con esta misma técnica, Downie efectuó en 1953 trasplantes de corazón en perros. Christian N. Barnard realizó en diciembre de 1967 el primer trasplante cardiaco en el ser humano.

En 1955 William Welch **trasplantó el primer hígado** en el animal y en 1967 Thomas E. Starzl lo llevó a cabo en el hombre. El primer intento de **trasplante pulmonar** en el hombre lo realizó Hardy de la Universidad de Misissipi en 1963.

El primer **trasplante de páncreas** en humanos, en 1966, fue realizado por W.D. Kelly (15,16), en la Universidad de Minnesota. Los primeros **trasplantes de médula ósea** en el hombre los llevaron a cabo Jammet y Mathé en Paris en 1957.

Los primeros trasplantes realizados en España según la Organización Nacional de Trasplantes fueron:

TABLA 1: PRIMEROS TRASPLANTES REALIZADOS EN ESPAÑA

TRASPLANTE	HOSPITAL O CENTRO MÉDICO	MES Y AÑO
CÓRNEA	CLINICA BARRAQUER	Octubre-1940
RENAL	CLINIC I PROVINCIAL	Abril-1965
TMO SINGÉNICO	SANTA CREU I SAN PAU	Marzo-1976
TMO ALOGÉNICO	CLINIC I PROVINCIAL	Junio-1976
PÁNCREAS	CLINIC I PROVINCIAL	Febrero-1983
HEPÁTICO	BELLVITGE	Abril-1984
CARDIACO	SANTA CREU I SAN PAU	Mayo-1984
CORAZÓN-PULMÓN	CLÍNICA UNIVERSITARIA DE NAVARRA	1986
PULMONAR	GREGORIO MARAÑÓN	Febrero-1990
INTESTINO	LA PAZ /RAMÓN Y CAJAL	Octubre-1999

TMO: Trasplante de Médula Ósea

2. Inmunosupresión farmacológica

i. Objetivo de la inmunosupresión

Los avances en el campo de la inmunosupresión han contribuido en gran medida al desarrollo y consolidación de muchos programas de trasplante. El objetivo de la inmunosupresión es inhibir la respuesta del sistema inmunológico ante la presencia del órgano trasplantado que es considerado un elemento extraño. Mantener inmunosupresiones muy elevadas de forma crónica implica, a la larga, la aparición de infecciones oportunistas, trastornos linfoproliferativos o incluso diversas formas de cáncer.

ii. Fármacos empleados en la inmunosupresión

Los tratamientos inmunosupresores actuales clasificados según su mecanismo de acción son:

1. Fármacos que actúan por inhibición de la síntesis de purinas

1.1. Azatioprina

1.2. Mofetil Micofenolato

2. Fármacos que actúan por inhibición de señales de activación

2.1. Molécula diana en el citoplasma/núcleo

2.1.1. Corticoterapia

2.1.2. Inhibidores de la calcineurina: Ciclosporina y Tacrolimus

2.1.3. Inhibición de la proliferación de linfocitos T por la IL-2 (o inhibidores de la TOR): Sirolimus y Everolimus

2.2. Molécula diana en la membrana

2.2.1. Anticuerpos policlonales

2.2.2. Anticuerpos monoclonales

3. Tratamientos en fase experimental

- 3.1. Alemtuzumab
- 3.2. Belatacept

1. Fármacos que actúan por inhibición de la síntesis de purinas

1.1 Azatioprina

La Azatioprina (AZT) es un análogo de la 6-mercaptopurina, que actúa inhibiendo el metabolismo de las purinas bloqueando la división celular. El efecto secundario más importante es la mielosupresión (hasta un 10% de leucopenias en tratamientos de más de dos años), aunque también pueden provocar reacciones de hipersensibilidad, molestias gastrointestinales, hipertransaminasemia, aumento del riesgo oncogénico e interacciones con otros fármacos como alopurinol, captopril o retinoides. Ha demostrado no ser útil en la prevención del rechazo agudo por lo que se emplea como coadyuvante a otros tratamientos.

1.2 Mofetil Micofenolato

El Micofenolato mofetil (MMF) es un éster del ácido micofenólico obtenido de distintas especies del *penicillium*. Actúa como profármaco hasta que se convierte en ácido micofenólico por un proceso de desesterificación llevado a cabo en el estómago, intestino delgado y probablemente en el hígado. El ácido micofenólico actúa inhibiendo la inosina monofosfato dehidrogenasa (IMPDH) en la vía de novo de síntesis de purinas. El micofenolato mofetil inhibe la proliferación y expansión clonal de los linfocitos T y B y monocitos. Además, inhibe la expresión de moléculas de adhesión en los linfocitos afectando su

unión a las células endoteliales. Sus efectos secundarios suelen ser de origen gastrointestinal y produce mielosupresión. En la mayoría de las ocasiones se usa combinado con otros inmunosupresores.

2. Fármacos que actúan por inhibición de señales de activación

2.1 Molécula diana en el citoplasma/núcleo

2.1.1 CORTICOTERAPIA. Los glucocorticoides básicamente actúan mediante la unión al receptor intracelular y a secuencias del ADN inhibiendo genes específicos de respuesta y bloqueando el proceso inflamatorio, interviniendo también en la apoptosis del linfocito CD4. Debido a sus acusados efectos secundarios (hipertensión, diabetes iatrogénica, retención de líquidos, osteoporosis, hábito Cushingoide entre otros) se tiende a restringir su uso.

2.1.2 INHIBIDORES DE LA CALCINEURINA: CICLOSPORINA Y TACROLIMUS. En 1972 se introdujo la Ciclosporina A (CsA). Es un polipéptido cíclico de 11 aminoácidos extraído del hongo *Tolypocladium inflatum*. El inmunosupresor tacrolimus (FK 506) fue descubierto más tarde, y su mecanismo de acción es semejante al de la ciclosporina. La ciclosporina A y el tacrolimus inhiben la calcineurina (que es necesaria para la fosforilación de las proteínas de unión al ADN), a través de la unión a unas proteínas intracitoplasmáticas denominadas inmunofilinas (enzimas FKBP): la proteína FKBP-12 y la ciclofilina (CyP). Esta actividad inhibe la activación de los linfocitos T Calcio dependiente a través de la alteración de la capacidad de la célula de transcribir el gen de la interleucina-2.

2.1.3 INHIBICIÓN DE LA PROLIFERACIÓN DE LINFOCITOS T POR LA IL-2 (O INHIBIDORES DE LA TOR): SIROLIMUS Y EVEROLIMUS. La Rapamicina (Sirolimus) es un antibiótico natural sintetizado por la bacteria *Streptomyces hygroscopicus* que produce inmunosupresión por diferentes mecanismos. La rapamicina, a través de su grupo metoxi, interactúa con la proteína de unión a la inmunofilina FK506 (FKBP12). El complejo Rapamicina-FKBP12 se fija específicamente a la proteína mTOR inhibiendo las rutas de señalización efectoras dependientes de dicha proteína. La rapamicina inhibe la proliferación de las células T e impide la producción de IL-1, IL-2, IL-6 e IFN- γ .

El everolimus también deriva de una lactona macrocíclica producida por el *Streptomyces hygroscopicus*. El everolimus inhibe la proliferación celular, estimulada por factores de crecimiento de las células hematopoyéticas (linfocitos T, linfocitos B) y no hematopoyéticas (células del músculo liso vascular, fibroblastos) en un estadio posterior del ciclo celular. El mecanismo normal de proliferación celular se basa en el estímulo de factores de crecimiento sobre la quinasa FKB12-proteína asociada a rapamicina (FRAP), que traslada una señal a la quinasa p70 S6 y la proteína de unión eIF4E, activando la progresión del ciclo celular en el paso de G1 a S. Everolimus bloquea el estímulo inicial, inhibiendo la quinasa p70 S6 y deteniendo el ciclo en fase G1 a S. Los efectos adversos que se observan con mayor frecuencia son: anemia, constipación, diarrea, náuseas, edema, dolor, infección del tracto urinario, hipercolesterolemia e hipertensión.

2.2 Molécula diana en la membrana

A partir del comienzo de los noventa se introdujeron progresivamente los agentes biológicos. Los agentes biológicos son anticuerpos (Ac) dirigidos frente a las distintas estructuras expresadas en la superficie de los linfocitos.

2.2.1 ANTICUERPOS POLICLONALES. Inicialmente se obtuvieron anticuerpos policlones antilinfocitos (ALG) o antitimocitos (ATG) que era lo que se inyectaba al receptor de un trasplante. Claramente las dianas de estos agentes son múltiples, pudiendo ser cualquier estructura antigénica de la membrana linfocitaria.

2.2.2 ANTICUERPOS MONOCLONALES. Los anticuerpos monoclonales (AcMo), por el contrario, presentan dianas perfectamente definidas. La disponibilidad de AcMo contra antígenos de membrana permitió superar el inconveniente que poseían los sueros antilinfocitarios de reaccionar contra todos los linfocitos y, a menudo, también contra otros elementos hemáticos debido a reactividad cruzada. Con esta tecnología se han desarrollado Ac monoclonales frente a moléculas clave de la superficie de los linfocitos T; el más usado, con diferencia, es el Ac anti-CD3 u OKT3 (Ac monoclonal murino), el cuál se une al CD3 internalizándolo o modulándolo de manera que no se puede transmitir la señal de reconocimiento del antígeno. Otras moléculas utilizadas como dianas son el receptor de la IL-2 (IL-2R) expresado en las células T activadas; los Ac anti-IL-2R al inactivar estos receptores, impiden la proliferación y diferenciación linfocitaria. Esto supone una capacidad inmunosupresora más selectiva que otros anticuerpos policlones o monoclonales. Los anticuerpos monoclonales anti-IL-2R se clasifican en:

- Anticuerpos monoclonales quiméricos (murino-humano): Basiliximab (Simulect).
- Anticuerpos monoclonales humanizados: Daclizumab (Zenapax)

Otros Anticuerpos monoclonales son:

- Ac monoclonales BMA031 y T10B9: sus dianas son las cadenas α y β del TCR y han mostrado tanta eficacia como OKT3 y con menos complicaciones infecciosas.
- Ac anti-ICAM-1: usa como diana la moléculas de adhesión ICAM-1 impidiendo una buena coaptación entre la célula presentadora de antígeno y linfocito T que se traduce en un no reconocimiento del antígeno.
- Ac anti-CD4, los OKT4: también con buenos resultados.

3. Tratamientos en fase experimental

3.1 Alemtuzumab

Es un anticuerpo monoclonal IgG1 kappa humanizado, obtenido mediante ingeniería genética, específico para una glicoproteína de 21-28 kD de la superficie celular de los linfocitos (CD52), expresada fundamentalmente en la superficie de los linfocitos B y T normales y malignos de la sangre periférica. El Alemtuzumab no parece dañar a las células madre hematopoyéticas o a las células progenitoras (23).

3.2 Belatacept

Es una proteína de fusión integrada por el fragmento Fc de una inmunoglobulina humana IgG1 que se ligó al dominio extracelular de CTLA-4. CTLA-4 es una molécula crucial para la coestimulación de las células T, bloqueando selectivamente el proceso de la activación de las células T (24)

iii. Terapia inmunosupresora

La terapia inmunosupresora actual se basa en la utilización combinada (doble, triple o cuádruple) de los siguientes fármacos:

- Ciclosporina A o Tacrolimus
- Azatioprina
- Mofetil Micofenolato
- Prednisona
- Anticuerpos policlonales (ALG, ATG) o monoclonales (OKT3)

Ya hemos mencionado que estos fármacos inmunosupresores actúan en distintos niveles (Figura 2).

Sin embargo, la inmunosupresión ideal no se ha alcanzado aún. De ahí que las pautas de inmunosupresión utilizadas varíen entre los diferentes hospitales trasplantadores, especialmente en cuanto al tiempo de administración, dosis de corticoides y fármacos inmunosupresores utilizados.

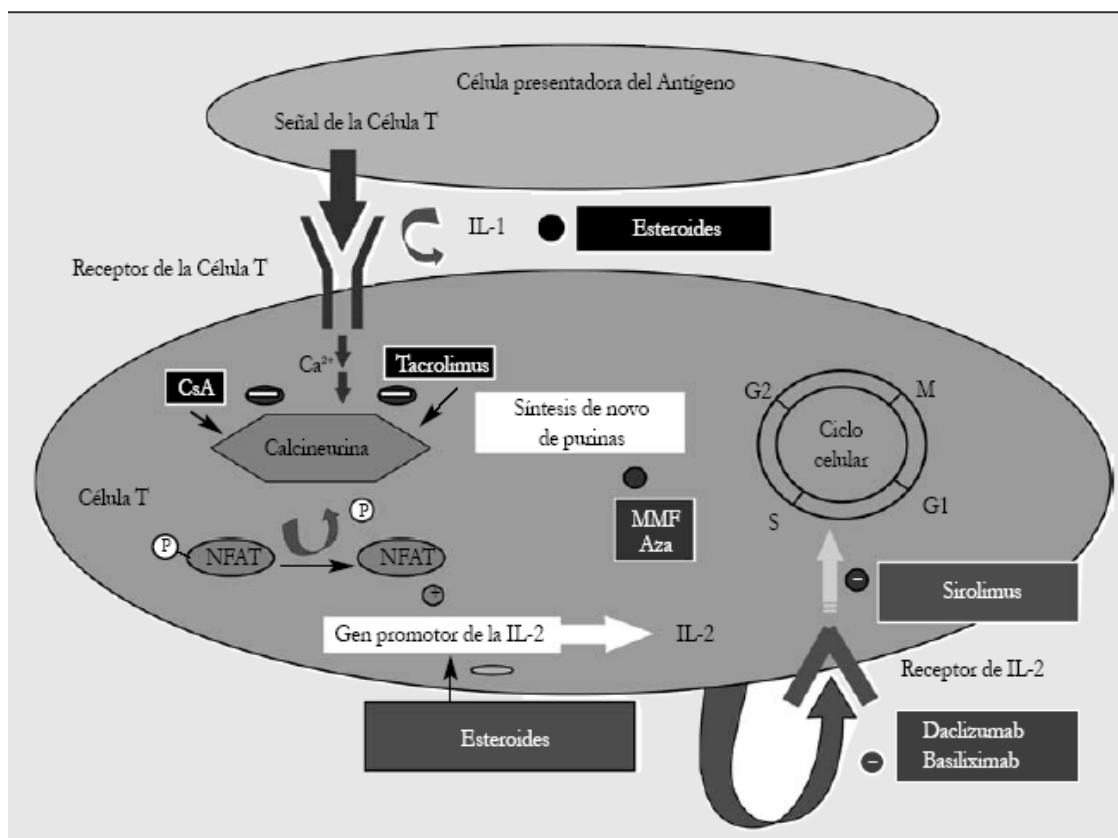


FIGURA 2: NIVEL DE ACTUACIÓN DE ALGUNOS FÁRMACOS INMUNOSUPRESORES

3. Datos epidemiológicos sobre el cáncer en receptores de trasplante de órganos sólidos (RTO)

i. Datos globales sobre todo tipo de cánceres en RTO

En la actualidad la presencia de tumores malignos se está convirtiendo en una de las principales causas de morbi-mortalidad en pacientes que reciben trasplantes de órganos sólidos (RTO), al tiempo que ha disminuido la incidencia de infecciones y enfermedades cardiovasculares en ellos. Estos tumores malignos tienen además un comportamiento más agresivo y con más riesgo de ser fatales que cuando aparecen en población no trasplantada (25).

La aparición de cáncer post-trasplante es un problema que afecta a cualquier paciente trasplantado independientemente del órgano que recibe y las neoplasias que presentan son (26-33):

- Cáncer de piel (40%): neoplasia más frecuente en RTO de raza caucásica (34)
- Procesos linfoproliferativos (11%)
- Sarcoma de Kaposi (4%): neoplasia más frecuente en RTO en áreas endémicas como África subsahariana (35)
- Cáncer de riñón y cervix uterino (4%)
- Neoplasias anogenitales (3%)

Otra particularidad de los RTO es la alta incidencia de tumores con posible origen viral: los cánceres anogenitales se han relacionado con el papilomavirus humano (VPH), los linfomas no Hodgkin con el virus de Epstein Barr (VEB) y el sarcoma de Kaposi con el herpesvirus humano tipo 8 (VHH-8) (36).

ii. Datos globales sobre Cáncer Cutáneo No Melanoma (CCNM) en RTO

En 1971, Walder y colaboradores describieron por primera vez la asociación entre el trasplante de órganos sólidos y el aumento de riesgo de cáncer de piel (2). Estos autores observaron que el CEC era el cáncer de piel más frecuente en estos pacientes, en contra de lo que ocurre en la población general donde el Carcinoma Basocelular (CBC) es el cáncer cutáneo predominante.

Posteriormente se han publicado estudios en múltiples países que ponen de manifiesto lo siguiente:

- Los RTO tienen más riesgo de Cáncer Cutáneo No Melanoma (CCNM) que la población general (Tabla 2)
- Los RTO tienen más riesgo de Cáncer Epidermoide Cutáneo (CEC) que la población general (Tabla 4)
- Los RTO tienen más riesgo de Cáncer Basocelular Cutáneo (CBC) que la población general (Tabla 4)

- En Receptores de Trasplantes Renales (RTR), el aumento del riesgo es proporcionalmente mayor para el CEC que para el CBC (Tablas 5 y 6)
- Este mayor aumento del riesgo de CEC también se observa en Receptores de Trasplantes Cardiacos (RTC) (Tabla 7)

TABLA 2: ESTUDIOS SOBRE EL RIESGO DE CÁNCER CUTÁNEO NO MELANOMA (CCNM) EN RTO

País	Autores	Año	Tipo de trasplante	No. de pacientes	Años de seguimiento	Incidencia absoluta* de CCNM	Incidencia relativa** de CCNM
USA	Otley	2005	Corazón	8594	3.0 mediana	52	
USA	Otley	2005	Hígado	8075	2.9 mediana	11	
España	España	1995	Corazón	92	3.6 (0.1-9.5) media	45	
España	Herrero	2005	Hígado	170	5.2 (0.5-14) mediana	43	20.3 (14.7-27.3)
Italia	Naldi	2000	Corazón	267	2.5 (0.2-10) mediana	15	
Italia	Naldi	2000	Riñón	1062	4.0 (0.3-26) mediana	9.1	
Suecia	Blohme	1984	Riñón	129	(3-16) sólo rango		7.6 (4.1-13.11)
Suecia	Lindelof	2000	Riñón	5356	5.6 (0-24) media		109 (95-123) varones 93 (73-116) mujeres
Suecia	Adami	2003	Riñón	5931	6.8 (0-27) media		56 (50-63)
Países Bajos	Hartevelt	1990	Riñón	764	8.7 (1-21) media	9.0	
Países Bajos	Haagsma	2001	Hígado	174	5.1 (1.5-19) mediana		70 (28-144)
Reino Unido	Bordea	2004	Riñón	979	7.6 (2-23) media	141	
Irlanda	Moloney	2006	Riñón	1558	5.7 (0-16) mediana		33.3 (30.3-36.2)***

* Número de cánceres nuevos aparecidos al año por cada 1.000 RTO

** Incidencia en RTO/ incidencia en población general (intervalo de confianza 95%)

TABLA 3: ESTUDIOS SOBRE EL RIESGO DE CÁNCER EPIDERMÓIDE CUTÁNEO (CEC) EN RTO

País	Autores	Año	Tipo de Trasplante	No. de pacientes	Años de seguimiento	Incidencia absoluta* de CEC	Incidencia relativa** de CEC
Australia	Ong	1999	Corazón	400	5.5 (0.5-13) mediana	379	
USA	Hoxtell	1977	Riñón	495			36.4 (9.9-93)
Canadá	Gupta	1986	Riñón	523			18 (17-20)
España	España	1995	Corazón	92	3.6 (0.1-9.5) media	29	
Italia	Montagnino	1996	Riñón	854			6.2 (p=0.002)
Noruega	Gjersvik	2000	Riñón	1020			49 (33-70)
Países Bajos	Hartevelt	1990	Riñón	764	8.7 (1-21) media	7.6	253 (172-334)
Reino Unido	Bordea	2004	Riñón	979	7.5 (2-23) media	71	
Irlanda	Moloney	2006	Riñón	1558	5.72 (0-16) mediana		82 (73-91)

* Número de cánceres nuevos aparecidos al año por cada 1.000 RTO

** Incidencia en RTO / incidencia en población general (intervalo de confianza 95%)

TABLA 4: ESTUDIOS SOBRE EL RIESGO DE CÁNCER BASOCELULAR CUTÁNEO (CBC) EN RTO

País	Autores	Año	Tipo de trasplante	No. de pacientes	Años de seguimiento	Incidencia absoluta* de CBC	Incidencia relativa** de CBC
Australia	Ong	1999	Corazón	400	5.5 (0.5-13) mediana	127	
USA	Hoxtell	1977	Riñón	495			3.4 (0.7-9.9)
Canada	Gupta	1986	Riñón	523			1.4 (0.7-2.2)
España	España	1995	Corazón	92	3.6 (0.1-9.5) media	26	
Italia	Montagnino	1996	Riñón	854			5.7 (p=0.02)
Países Bajos	Hartevelt	1990	Riñón	764	8.7 (1-21) media	3.3	10 (6-15)
Reino Unido	Bordea	2004	Riñón	979	7.5 (2-23) media	22	
Irlanda	Moloney	2006	Riñón	1558	5.72 (0-16) mediana		16 (14-18)

* Número de cánceres nuevos aparecidos al año por cada 1.000 RTO

** Incidencia en RTO / incidencia en población general (intervalo de confianza 95%)

TABLA 5: ESTUDIOS COMPARANDO EL RIESGO DE CEC Y CBC EN TRASPLANTADOS RENALES

País	Autores	Año	No. de pacientes	Años de seguimiento	Incidencia relativa* CEC	Incidencia relativa* CBC
USA	Hoxtell	1977	495		36.4 (9.9-93)	3.4 (0.7-9.9)
Canadá	Gupta	1986	523		18 (17-20)	1.4 (0.7-2.2)
Italia	Montagnino	1996	854		6.2 (p=0.002)	5.7 (p=0.02)
Países Bajos	Hartevelt	1990	764	8.7 (1-21) media	253 (172-334)	10 (6-15)
Irlanda	Moloney	2006	1558	5.7 (0-16) mediana	82 (73-91)	16 (14-18)

* Incidencia en RTR / incidencia en población general (intervalo de confianza 95%)

TABLA 6: ESTUDIOS EN TRASPLANTADOS RENALES; RESULTADOS ADICIONALES

País	Autores	Año	No. de pacientes	% CCNM	Ratio CEC/CBC	Años de seguimiento	Años hasta aparición del CCNM
Australia	Bouwes Bavinck	1996	1098	25	2.9	5.5 (0-24.3) mediana	4.6 (0.3-8.9) media
Australia	Ramsay	2002	361	52	2.0	7.1 (2.3-13.1) mediana	4.2 mediana
Australia	Carroll	2003	310	42	3.1	(0->20) sólo rango	
Sudáfrica	Moosa	2005	185	5.4	1.7	6.3 media	5.3 media
España	Fuente	2003	174	22	0.7	6.0 (1-11.7) mediana	3.3 media
España	Marcen	2003	793		1.0	6.3 (0.5-12) media +/- SD	9.4 (3.4-16) media +/- SD
Italia	Naldi	2000	1062	6.7	2.6	4.0 (0.25-26) mediana	
Francia	Euvard	1995	580		2.4		
Países Bajos	Hartevelt	1990	764	6.2	3.6	8.7 (1-21) media	9.1 (4.6-14) media
Reino Unido	Liddington	1989	598	4.8	3.6	(0-12) sólo rango	7.1 (3.6-11) media
Reino Unido	Bordea	2004	979		3.2	7.6 (2-23) media	7.8 media
Irlanda	Moloney	2006	1558		2.6	5.7 (0-16) mediana	

TABLA 7: ESTUDIOS COMPARANDO EL RIESGO DE CEC Y CBC EN TRASPLANTADOS CARDIACOS

País	Autores	Año	No. de pacientes	% CCNM	Ratio CEC/CBC	Años de seguimiento	Años hasta aparición del CCNM
Australia	Ong	1999	400	38	3.0	5.5 (0.5-13) mediana	
USA	Lampros	1998	248	17	8.6	5.1 media	3.3 media
España	España	1995	92	16	1.5	3.6 (0.08-9.5) media	2.6 media
Italia	Caforio	2000	300	16	1.4	4.6 (0.1-12) media	
Italia	Naldi	2000	267	8.6	1.1	2.5 (0.2-10) mediana	
Italia	Fortina	2004	230	21	2.2	9.1 (3.0-15.6) media	5.2 media

Los RTO tienen más riesgo de Cáncer Cutáneo No Melanoma (CCNM) que la población general

La mayoría de los estudios publicados sobre la incidencia de cáncer cutáneo en el período post-trasplante se basan en la población caucásica del norte de Europa, Australia y Estados Unidos (Tabla 4).

Las incidencias de CCNM post-trasplante más altas son las registradas en **Australia** (45-49) mientras que en países con comunidades con fototipos más altos la incidencia de CCNM es mucho más baja (50). Un estudio australiano encontró una incidencia acumulada de CCNM a los 20 años del trasplante del 38% (54).

Dos estudios en los **Países Bajos e Italia** (37, 57) encuentran incidencias inferiores de CCNM, 9 por 1000 personas post-trasplantadas-año, porque sólo tienen en cuenta el primer CEC o CBC que aparece.

En **Suecia**, un estudio apunta a que los RTO tienen 100 veces más riesgo de presentar CCNM que la población general sueca (58).

En la tabla 2, la incidencia absoluta de CCNM en pacientes trasplantados cardíacos es similar en **Estados Unidos y España** (55, 56) con 52 y 45 por 1000 personas post-trasplantadas-año respectivamente.

Se han descrito incidencias de CCNM post-trasplante más bajas **en países en vías de desarrollo** que en países desarrollados (51).

La incidencia de CCNM en RTO de **países orientales** como Japón y Taiwan son mucho más bajas que en países occidentales (52, 53).

La variabilidad en estos resultados puede ser debida, entre otras causas, a diferencias en la edad, raza, fototipo de piel, exposición ultravioleta, duración de la inmunosupresión y empleo de distintas variables estadísticas (Tablas 6 y 7).

Los RTO tienen más riesgo de Cáncer Epidermoide Cutáneo (CEC) que la población general

En **Australia**, Bouwes Bavinck (46) y Ramsay (48) encontraron valores similares de CEC en Queensland con una incidencia acumulada a los 20 años del trasplante del 60% y 70% respectivamente.

En **Europa**, la incidencia de CEC por 1000 personas post-trasplantadas-año en España, Reino Unido y Países Bajos son 29 por 1000, 71 por 1000 y 7.6 por 1000 respectivamente (Tabla 3). La alta incidencia en Reino Unido se explica por inclusión de múltiples CEC en los pacientes dados, con una media de 6 tumores por paciente (39). Estudios del Reino Unido (39) y Países Bajos (37) encuentran incidencias acumuladas de CEC tras seguimiento de 20 años post-trasplante de 30% y 35% respectivamente.

Hay estudios que muestran que el incremento del riesgo global de CEC en RTO es 4 veces mayor de lo esperable en la población irlandesa (41), de 7 a 17,6 veces mayor en la población escandinava (42,43) y hasta de 250 veces mayor en los Países Bajos (37) (Tabla 6).

Los RTOs tienen más riesgo de Cáncer Basocelular Cutáneo (CBC) que la población general

El CBC es el segundo cáncer más frecuente en RTO de piel clara (61,62). Se ha confirmado que la incidencia de CBC también está aumentada con respecto a la población general (37-40).

En RTR y en RTC el aumento del riesgo es proporcionalmente mayor para el CEC que para el CBC

Aunque en la población general el CBC es el cáncer de piel más frecuente, en RTO la incidencia de CBC está menos incrementada que la de CEC (44, 60-64) (Tabla 4). Por tanto, en RTOs se invierte el ratio CBC/CEC (Tabla 5 y 7).

Por ejemplo, en el estudio en los **Países Bajos** (37) objetivaron un incremento de 10 veces más riesgo para CBC en RTO frente a un incremento de 250 veces más riesgo para CEC en RTO.

La magnitud del ratio CEC/CBC no siempre es tan elevada. Al parecer los ratios obtenidos en estudios en **España** (55) e **Italia** (57) son más bajos. El mayor porcentaje de CBC en la población del Sur de Europa podría explicarse por una mayor exposición solar y un mayor número de fototipos altos que les protege más del CEC en los primeros años post-trasplante pero es menos protector frente al CBC.

En un estudio inglés (65), el riesgo de desarrollar CEC tras el trasplante tenía un crecimiento exponencial mientras que el riesgo de desarrollar un CBC tras el trasplante tenía un crecimiento lineal a medida que aumentaban los años de inmunosupresión. En España, Fuente y colaboradores (66) también observaron este crecimiento exponencial del CEC frente al crecimiento lineal del CBC. Por ello, se iba observando un aumento gradual del ratio CEC/CBC.

El incremento de riesgo para CCNM es mayor en pacientes jóvenes trasplantados

Moloney y colaboradores (59), en un estudio en Irlanda, hacen un análisis comparando incidencia de CCNM según la edad en población trasplantada y población general, siendo la incidencia mucho más alta en RTO jóvenes, especialmente a los 10-12 años post-trasplante. Demostraron que el aumento de riesgo de desarrollar un CCNM era estable si el paciente trasplantado era mayor de 50 años y si era menor de 50 años el riesgo se incrementaba de

forma progresiva de manera que a los 6 años del trasplante este grupo tenía 200 veces mayor riesgo de presentar un tumor cutáneo que la población no trasplantada de su edad.

Los RTO tienen riesgo de desarrollar múltiples CCNM

De todos estos estudios se desprende además que es frecuente que aparezcan múltiples tumores en un mismo paciente (39, 43,45, 46). Sin embargo, es difícil comparar la prevalencia de pacientes con múltiples tumores porque, además de las diferencias geográficas, estos estudios tienen distinta duración y pacientes de diferentes edades.

iii. Datos globales sobre Melanoma Maligno (MM) en RTO

La incidencia del melanoma de novo post-trasplante permanece incierta aunque en general el riesgo de MM no parece aumentarse mucho tras el trasplante (Tabla 8).

TABLA 8: RIESGO RELATIVO DE MELANOMA EN RTO

Autor (fecha)	Seguimiento años	No. Pacientes	No. Pacientes con MM	Riesgo Relativo MM
Jensen (1999)	28	2561	12	3.4
Lindelof (2000)	24	5356	6	1.6 en hombre / 0.5 en mujer
Lévêque (2000)	5	12,447	17	2.5
Kasiske (2004)	6	37,765		2.2
Hollenbeak (2005)	10	89,746	246	3.6
Le Mire (2006)	27	10	10	8

Zwald FO y colaboradores (151) observan que:

- El melanoma in situ y el melanoma <1 mm en pacientes trasplantados tienen unas tasas de recurrencia y supervivencia similares a las de la población general. Estos datos son consistentes con los de otro estudio francés (152).
- Los melanomas más avanzados pueden tener un comportamiento más agresivo que en la población general (151,155, 156).

En los RTO se pueden dar 2 circunstancias:

1. **Historia de Melanoma Pre-trasplante:** la decisión de trasplantar un órgano a un paciente que ha tenido un melanoma es complicada ya que la inmunosupresión podría suponer un riesgo para desarrollar otro melanoma o para que proliferen micrometástasis. Hay 4 estudios publicados con pacientes con historia de melanoma que son trasplantados, con resultados

variables de recurrencia y mortalidad (45,156-158). En general, se recomienda esperar al menos 2 años antes de realizar el trasplante en casos de melanoma con Breslow < 1 mm sin evidencia de metástasis (151).

2. **Trasmisión del melanoma al receptor desde el donante de**

órganos: el melanoma es uno de los cánceres más frecuentemente transmitido desde el donante al ROT y el que más metástasis a distancia produce de entre los tumores transmitidos (159,160). Muchas veces el origen son micrometástasis cerebrales del melanoma diagnosticadas por error como accidentes cerebrales vasculares o como un tumor cerebral primario.

Se ha sugerido que las células del melanoma pueden quedar latentes durante décadas en el paciente inmunocompetente y reactivarse posteriormente tras el trasplante en el sujeto inmunodeprimido (161). Bajaj y colaboradores describen un caso de transmisión de melanoma a un receptor de un pulmón de un donante con historia de extirpación curativa de melanoma hacía 32 años (162). Estos autores concluyen que el antecedente de melanoma en el donante debe considerarse una contraindicación para el trasplante de sus órganos (162). En los casos de pacientes no portadores de órganos vitales (como trasplantados de riñón), si aparece un melanoma procedente del donante se recomienda retirada de la inmunosupresión, con rechazo del órgano trasplantado y extirpación posterior del mismo. Si son pacientes portadores de órganos vitales como el corazón sólo se puede reducir la inmunosupresión y esperar a un retrasplante urgente. Este retrasplante puede ser eficaz y estar libre de tumor (161,163).

iv. Datos globales sobre otras neoplasias cutáneas en RTO

Neoplasias anogenitales (incluyen ano, piel perineal, vulva, introito vaginal, pene y escroto)

Parece que la incidencia de VIN (neoplasia intraepitelial de vulva) en mujeres jóvenes trasplantadas está aumentada y se ha asociado con el papilomavirus humano (110,166). El riesgo estimado para neoplasias anogenitales en RTO varía según los estudios; Penn (164) refiere que el cáncer anogenital supone el 2,8% de todos los cánceres en RTO. Un estudio sueco señala que el riesgo en RTO comparado con la población general es 20 veces mayor para cáncer de vulva y vagina y 10 veces mayor para el cáncer anal (29). Otros estudios sitúan este riesgo de cáncer anogenital entre 30 y 100 veces en RTO comparado con la población general (30,165-167).

Sarcoma de Kaposi (SK)

La prevalencia de Sarcoma de Kaposi en la población trasplantada varía en función de la prevalencia del herpesvirus humano tipo 8 (VHH-8) en la población general. De hecho el Sarcoma de Kaposi post-trasplante afecta fundamentalmente a los pacientes de origen africano, caribeño y mediterráneo. Un estudio español encontró una prevalencia del 0,5 % de SK en trasplantados renales y 2,16 % en trasplantados cardíacos (168).

En general se puede decir que, aunque la incidencia de SK en términos absolutos en RTO es baja, estos pacientes presentan 56 veces más riesgo de SK que la población general (169).

De los estudios publicados, el 80 % de los pacientes con SK eran seropositivos para VHH-8 antes del trasplante (170-174). Para estos pacientes la prescripción temprana de Sirolimus como inmunosupresor puede prevenir la aparición del SK (175,176).

Linfoma cutáneo

En pacientes trasplantados los síndromes linfoproliferativos son las segundas neoplasias más frecuentes pero los linfomas cutáneos son raros (177).

Otras neoplasias cutáneas

Distintos tipos de neoplasias cutáneas raras se han descrito en en RTO como el fibroxantoma atípico (178). Sin embargo, su incidencia es tan baja en la población general que es difícil extrapolar y comparar resultados con la población de RTO.

v. Datos en España sobre cáncer de piel en RTO

Haciendo una revisión en PubMed empleando términos "skin cancer", "transplantation", "Spain" encontramos 24 artículos (55, 66-75, 221). En la tabla 9 resumimos los datos de los estudios en los que aparecen ratios CEC/CBC.

El estudio de España y colaboradores (55) concluye que el riesgo acumulado de desarrollar un CCNM en RTC es de 4,3 % el primer año hasta 43.8% a los 7 años del trasplante. El ratio CEC/CBC es de 1,5.

El estudio de Molina y colaboradores (221) encuentran en 17 hospitales españoles (incluyendo el Hospital Gregorio Marañón), con 4.089 trasplantados cardíacos, unas incidencias de CEC y CBC de 8.5 y 5.2 por 1000 personas-año respectivamente. El ratio CEC/CBC fue 1,62:1.

El estudio de Ferrándiz y colaboradores (70) con trasplantados renales observa que el riesgo acumulado de desarrollar un CCNM es de 18,1 % en los tres primeros años tras el trasplante. Lo más llamativo del estudio es el predominio del CBC frente al CEC con un ratio de 3,1:1. Este ratio es confirmado posteriormente por Fuente y colaboradores en otro estudio en Barcelona con ratio CBC/CEC de 1,4:1 (66).

En un estudio en Bilbao (71), encuentran 6 Sarcomas de Kaposi en 1,230 trasplantados renales. En todos los casos se detectó *Herpesvirus humano* tipo 8 mediante reacción en cadena de la polimerasa (PCR) en el ADN de las biopsias.

Otro estudio en Madrid (74) revisó los datos clínicos de 1612 trasplantados cardíacos y renales y sólo encontraron dos casos de Micosis Fungoide.

En resumen:

- El CEC sigue siendo el cáncer de piel más frecuente en RTC.
- En RTR, hay estudios que señalan que el CBC es el cáncer de piel más frecuente.
- Para RTR y RTC, el ratio CEC/CBC es más bajo que en el Norte de Europa.

TABLA 9: RATIOS CEC/CBC EN PACIENTES RTO ESPAÑOLES

Provincia /Órgano trasplantado	Autores	Año	No. de pacientes	Ratio CEC/CBC	Años de seguimiento	Años hasta aparición del CCNM
Navarra/ corazón	España	1995	92	1.5	(0-7) Sólo rango	2. 62 media
Barcelona/riñón	Ferrándiz	1995	81	0,32	2,83	
Barcelona/riñón	Fuente	2003	174	0.7	6.0 (1-11.7) mediana	3.3 media
Madrid/riñón	Marcen	2003	793	1.0	6.3 (0.5-12) media +/- SD	9.4 (3.4-16) media +/- SD
Multicéntrico/ corazón	Molina	2010	4089	1.62	10	

4. Características clínicas e histológicas del cáncer cutáneo en receptores de trasplante de órganos sólidos

En los receptores de trasplante de órganos sólidos, el cáncer cutáneo no melanoma presenta algunas diferencias clínicas e histológicas con los CCNM de la población general (Tabla 10).

TABLA 10: CARACTERÍSTICAS DEL CÁNCER CUTÁNEO NO MELANOMA EN RTO

CBC en RTO	CEC en RTO
<ul style="list-style-type: none"> • Pacientes más jóvenes • Tumores múltiples • Predominio en varones • Menos prevalencia en cabeza y cuello • Más localizaciones extracefálicas • Mayor frecuencia de subtipo superficial 	<ul style="list-style-type: none"> • Pacientes más jóvenes • Tumores múltiples • Papel del VPH más importante que en CBC • Asociación entre CEC anogenital y VPH • Aumento de incidencia de lesiones en parte baja del tronco y extremidades superiores • Mayor frecuencia de Enfermedad de Bowen

VPH: papilomavirus humano

i. Características clínicas e histológicas del CEC en RTO

La **presentación clínica** más frecuente es una placa eritematodescamativa infiltrada. Puede haber signos de daño solar crónico como telangiectasias y pigmentación irregular. En general son pacientes más jóvenes que en la población general. En pacientes inmunocompetentes estas placas tienen un crecimiento lento (133) pero en RTO pueden tener una evolución rápida hacia lesiones exofíticas con tendencia a la ulceración.

Las características clínicas de los CEC en RTO incluyen: presencia de verrugas víricas y queratosis actínicas (134,135), múltiples tumores, tumores mayores de 2 cm, con bordes mal definidos, crecimiento rápido y ulceración (140,141).

Las **localizaciones** más habituales son áreas fotoexpuestas, en particular la cabeza (especialmente cuero cabelludo y oreja) y el cuello. Le siguen en

frecuencia las extremidades superiores, tronco y extremidades inferiores. Al comparar con la población general, se observa un aumento de incidencia de lesiones en parte baja del tronco y extremidades superiores en RTO. En un estudio en Suecia observaron que las localizaciones más frecuentes de CEC, en función del sexo, eran cabeza y cuello en varones y tronco en mujeres (136). Las lesiones en el cuero cabelludo se han asociado con daño actínico severo y tienen un curso clínico más agresivo que en pacientes inmunocompetentes (136-139).

Desde el punto de vista **histológico**, los CEC son iguales que en la población general. En un estudio se observó que la mayoría de los tumores eran bien diferenciados (53.9%), pero con una profundidad nivel IV de Clark (137). De estos CEC bien diferenciados el 38% eran del subtipo queratoacantoma. Encontraron una incidencia de enfermedad de Bowen del 21%. Estos datos son consistentes con otros estudios donde se objetiva mayor frecuencia de enfermedad de Bowen en RTO que en sujetos inmunocompetentes (39,59).

Se ha documentado ampliamente que la agresividad del CEC en RTO es superior a la de la población general, con un mayor riesgo de recurrencia, metástasis y mortalidad. La **tasa de recurrencia** en trasplantados se estima del 13 %, habitualmente durante los primeros seis meses, y el riesgo de metástasis es del 7% (frente al 2 % de la población general); estas metástasis aparecen normalmente durante el segundo año tras la escisión (80).

Tienen **peor pronóstico** los RTO con: presencia de múltiples tumores, localización cefálica, edad avanzada, exposición solar elevada (como la

ocupacional), y presencia de tumores extracutáneos. Las localizaciones con más riesgo de metástasis son: oreja, labio, nariz, periorbitario, genitales, y especialmente en el cuero cabelludo (138). En función de la histología, son más agresivos los tumores de grosor superior a los 5mm y con invasión de tejidos subyacentes (hipodermis, nervios, cartilago, músculo y hueso) (137).

La **tasa de mortalidad** en pacientes con metástasis varía entre 13-46% a los 2-4 años (137, 142,143). Al igual que la población general, los ganglios linfáticos son el primer sitio de metástasis en RTO (137,139, 143), en especial en cabeza y cuello. Carucci y colaboradores (144) describen las *“metástasis en tránsito”* como focos de CEC que se originan a partir de la dermis e hipodermis, clínicamente distintos del tumor primario, y que ocurren antes de llegar a los ganglios linfáticos regionales. Clínicamente se presentan como pápulas grises o rosadas de 2-6 mm distanciadas del tumor primario o de la cicatriz al menos 2,5 cm. Se asocian a mal pronóstico con una mortalidad del 33% en 2 años. Las metástasis sistémicas son menos frecuentes, tienen todavía peor pronóstico y se localizan preferentemente en huesos y pulmones (144,145).

ii. Características clínicas e histológicas del CBC en RTO

Hay pocos estudios que comparen las **características clínicas** de estos tumores en RTO con las de personas inmunocompetentes (93,94). Se observó en una serie de casos que los CBC aparecían en pacientes más jóvenes (15 años antes) que en la población general, siendo esta tendencia más acusada en los pacientes trapiantados de riñón que los de corazón.

También encontraron diferencias en cuanto a la **distribución anatómica**, siendo la proporción de CBC en región extracefálica superior en RTO (37,5% vs. 24,5%), aunque la cabeza y el cuello seguían siendo las localizaciones predominantes.

La presencia de múltiples CBC es más frecuente en RTO que en pacientes inmunocompetentes (94).

Las **características histológicas** son similares en RTO y población general, salvo que aparece menos infiltrado inflamatorio peritumoral en los pacientes inmucomprometidos (93). La forma nodular es la más frecuente en ambos grupos. A diferencia de la población general, los pacientes trasplantados presentan con mayor frecuencia el patrón superficial y con menor frecuencia el patrón esclerodermiforme y micronodular (éstos últimos patrones de peor pronóstico) (93,94); así se explica que ambos grupos tengan una tasa similar de recurrencias (146,147).

iii. Características clínicas e histológicas del Melanoma Maligno (MM) en RTO

Hay casos publicados con todas las variantes de melanoma en RTO, incluido el melanoma en mucosa (148-155).

5. Factores de riesgo identificados en el desarrollo del cáncer de piel en RTO

Los factores de riesgo (Tabla 11) con los que más frecuentemente se ha encontrado asociación estadísticamente significativa son: años de inmunosupresión, edad en el momento del trasplante, fototipo y exposición solar (78-81).

TABLA 11: FACTORES DE RIESGO QUE SE HAN ASOCIADO AL DESARROLLO DEL CÁNCER DE PIEL EN RTO

Ambientales/Hábitos	Genéticos	Específicos para RTO
<ul style="list-style-type: none"> • Edad • Exposición solar crónica • Región geográfica • (Tabaquismo) • (VPH) 	<ul style="list-style-type: none"> • Etnia • Fototipo cutáneo • Color ojos • Color pelo • (Sexo masculino) • (HLA-B) • (Polimorfismo gen p53; polimorfismo gen GST; polimorfismo gen IL-10) 	<ul style="list-style-type: none"> • Duración y nivel de inmunosupresión • Historia pre-trasplante de cáncer cutáneo no melanoma • Enfermedad poliquística de riñón

GST: glutathion-S-transferasa

i. Factores de riesgo ambientales/hábitos

Edad al trasplante

La **edad avanzada en el momento del trasplante** es uno de los factores clínicos predictivos para CEC más importantes; los pacientes mayores no sólo tienen más riesgo de desarrollar tumores si no que además lo hacen en un intervalo más breve tras el trasplante. En un estudio, el intervalo entre el

trasplante y la aparición del primer CEC fue de menos de 7 años en pacientes mayores de 50 años y más de 11 años para pacientes menores de 50 años. Probablemente influyese también la exposición solar acumulada (59, 82). En otro estudio con trasplantados de corazón, el riesgo de presentar un CBC era 8,5 veces superior en pacientes mayores de 59 años que en los menores de 43 años (78).

Exposición solar crónica

Se ha demostrado que la **exposición ultravioleta** es un factor de riesgo muy importante para el desarrollo del cáncer cutáneo en la población general (83-85) y en pacientes trasplantados (86-91). En primer lugar ya hemos mencionado que las incidencias acumuladas más altas de CCNM se observan en Australia (47) y España (55,66), que son países con hábitos de exposición solar. Además, se observó en el estudio español con trasplantados renales del área del Mediterráneo que a los 10 años del trasplante, aquellos que habían tenido exposición solar ocupacional tenían una incidencia acumulada de CCNM del 85% frente al 22 % de los que no trabajaban al sol (66). La exposición solar crónica y el antecedente de quemaduras solares en la infancia tienen un papel claro en el desarrollo de CEC en RTO pero su papel en la aparición de CBC es más controvertido (48, 55,78, 90). La aparición de CBC en la población general se ha relacionado más con la exposición solar intermitente (92). Otro hecho que apoya el rol carcinogénico de la radiación ultravioleta es la localización preferencial de las lesiones en áreas fotoexpuestas (55,66, 93,94). Además, existen datos experimentales sobre mutaciones en los queratinocitos inducidas por radiación ultravioleta (84, 95,96).

Región geográfica

Ya hemos visto anteriormente la variabilidad de la incidencia de CCNM en RTO según la región geográfica.

Tabaco

El papel carcinogénico del tabaco es controvertido. Hay un estudio que encuentra asociación entre ser fumador y desarrollar múltiples CCNM (48) pero otros estudios no consiguen corroborar esta asociación (39,47, 72).

Rol del papilomavirus humano (VPH)

El rol del VPH en el desarrollo del CCNM no está aclarado; parece ser más importante para el CEC (109) que para CBC, ya que el CEC se ha relacionado con verrugas víricas y con características histopatológicas de la infección por VPH (107). Hay series de casos que, por el contrario, no encuentran diferencias estadísticamente significativas de incidencia de CCNM entre RTO con verrugas víricas y RTO sin ellas (70,97). Con el empleo de técnicas moleculares sensitivas para detectar ADN de VPH, se ha observado positividad en el 65-90% de los CEC en RTO (110), y un porcentaje más bajo en los CBC (111-113).

ii. Factores de riesgo genéticos

Etnia

La incidencia del CCNM es más baja en trasplantados árabes, asiáticos y africanos (50, 108).

Piel clara, pelo rubio, ojos claros

Al igual que en la población general estas características fenotípicas se asocian a mayor riesgo de cáncer de piel (48,107).

Sexo masculino

Se ha relacionado con mayor riesgo de CCNM en algunos estudios (39, 56, 57,179) y en otros no (48, 77, 97).

Antígenos HLA

Se ha relacionado el antígeno HLA-B del receptor con un mayor riesgo de presentar un CCNM mientras que el antígeno HLA-A II podría tener un efecto protector (87, 98). Se necesitan más estudios para clarificar la relación entre los antígenos HLA y el cáncer cutáneo.

Polimorfismos genéticos

Los polimorfismo del gen p53, polimorfismo del gen GST y polimorfismo del gen IL-10 se han relacionado con una mayor predisposición a tener un CCNM, al igual que en la población general (99-106).

iii. Factores de riesgo específicos de los RTO

Duración y nivel de inmunosupresión

La carcinogénesis acelerada que presentan estos pacientes puede atribuirse a 2 mecanismos:

- Descenso en la inmunovigilancia tumoral que permite una proliferación descontrolada de células anormales
- Acción carcinogénica directa de algunos fármacos como Ciclosporina y Azatioprina (20,21, 114)

En múltiples estudios se ha demostrado que los pacientes que reciben una mayor dosis de inmunosupresión tienen mayor riesgo de CCNM (45, 54, 60, 66, 115-117). Se ha sugerido que además la inmunosupresión acelera el daño actínico (96,118): en un estudio (94) se observó que la elastosis solar perilesional de los CBC de RTO, siendo pacientes más jóvenes, era mayor que la de los CBC de la población general. Como hemos mencionado en apartados anteriores, el rol carcinogénico individual de cada uno de los fármacos inmunosupresores es difícil de evaluar ya que los pacientes suelen recibir tratamiento combinado de varios fármacos:

- **Azatioprina:** se ha relacionado con la aparición de linfomas y otras neoplasias sólidas incluyendo el CEC (17,18); pero se necesitan más estudios en monoterapia para corroborar esta asociación.
- **MMF:** en el año 2007, se publicó un estudio dónde se observaba su posible acción antitumoral (19).
- **Corticoesteroides:** su rol es difícil de evaluar ya que se administra únicamente como coadyuvante de otros fármacos inmunosupresores.
- **Ciclosporina y Tacrolimus:** el mecanismo de aparición de tumores se atribuye a la inhibición de la vigilancia inmunológica mediada por

los linfocitos T. Estudios in vitro con líneas tumorales tratadas con Ciclosporina desarrollan fenotipos tumorales más invasivos independientes del estado de inmunidad del huésped lo que hace suponer que hay mecanismos autónomos de las células que hacen progresar el cáncer con Ciclosporina (20,21).

- **Inhibidores de m-TOR: Sirolimus y Everolimus:** pueden tener efecto protector frente al cáncer de piel (19,22, 120-126).
- **Anticuerpos monoclonales:** en la práctica clínica se ha confirmado una frecuencia menor de infecciones oportunistas, de procesos linfoproliferativos y de linfomas en los pacientes tratados con anticuerpos anti-IL-2R que en aquellos tratados con anticuerpos policlonales y OKT3 (223).

La reducción del tratamiento inmunosupresor puede ser una estrategia útil para disminuir el riesgo de CCNM en RTO (127-131); se ha observado que los pacientes que toman triple terapia con Ciclosporina, Azatioprina y Prednisona tienen más riesgo de CCNM que los que toman sólo Azatioprina y Prednisona (60, 119).

Historia pre-trasplante de cáncer cutáneo no melanoma

El antecedente previo de cáncer cutáneo no melanoma antes del trasplante es junto a la edad en el momento del trasplante, el factor clínico predictivo más importante para desarrollar otro CCNM (48,76). Es importante identificar a

estos pacientes para hacerles un seguimiento más exhaustivo porque tienen más riesgo de recurrencia y metástasis del CCNM (132).

Enfermedad poliquística de riñón

No existen muchos estudios que relacionen la enfermedad primaria que origina el fracaso del órgano antes del trasplante con el riesgo de CCNM. Se ha señalado que los pacientes con enfermedad poliquística renal, en comparación con pacientes con otras enfermedades pre-trasplante, parecen tener más riesgo de cáncer de piel mientras que la Diabetes Mellitus se asocia con menor riesgo (56).

Influencia del órgano trasplantado en el desarrollo del cáncer de piel

Un estudio reciente en Italia (76) concluye que el tipo de órgano trasplantado no influye en el desarrollo posterior de un cáncer cutáneo. En estudios anteriores (56, 61,77) la incidencia más elevada de CEC en pacientes trasplantados cardiacos que renales parece explicarse por la mayor edad al trasplante y una mayor terapia inmunosupresora en los que reciben un trasplante de corazón.

6. Tratamiento del Cáncer cutáneo en RTO

En este apartado nos centraremos fundamentalmente en el tratamiento y la prevención del CEC y CBC puesto que suponen el 95% de las neoplasias cutáneas en RTO. Al igual que en la población general existen varias modalidades de tratamiento, quirúrgicas y no quirúrgicas, para el cáncer de piel

no melanoma no metastásico. Sin embargo el enfoque terapéutico en RTO debe ser multidisciplinario con reducción del tratamiento inmunosupresor y educación del paciente sobre medidas de fotoprotección, ya que los RTO con un primer CCNM tienen alto riesgo de desarrollar múltiples tumores en los 5 años siguientes. El tratamiento elegido debe tener en cuenta el tipo histológico y la extensión del tumor.

La cirugía sigue siendo el tratamiento de elección para el CCNM en RTO (134, 179,180-189). El tratamiento quirúrgico incluye:

- Cirugía escisional: se recomienda excisión con margen de al menos 4 mm en tumores de bajo riesgo. En tumores de alto riesgo, si no disponemos de cirugía de Mohs, se aconseja un margen de 10 mm (190).
- Cirugía micrográfica de Mohs: es el tratamiento con menos tasa de recidiva a los 5 años de la extirpación y el recomendado para tumores de alto riesgo y tumores recurrentes.

En la tabla 12 se resume el manejo terapéutico del CCNM no metastásico estos pacientes.

TABLA 12: ESQUEMA TERAPEÚTICO PARA EL MANEJO DE CCNM EN RTO (179)

CEC	Tratamiento	CBC	Tratamiento
Clinicamente poco agresivo: <ul style="list-style-type: none"> Bordes bien definido No ulcerado Tamaño pequeño Crecimiento lento 	Extirpación radical (valorar cirugía de Mohs) Fotoprotección Revisar inmunosupresión	Superficial	Fotoprotección Extirpación radical (valorar cirugía de Mohs) En subtipo superficial como alternativa terapéutica a la cirugía: <ul style="list-style-type: none"> 5-Fluorouracilo 5% Imiquimod crema Terapia fotodinámica
Clinicamente agresivo: <ul style="list-style-type: none"> Tamaño grande (>2 cm) + localización de riesgo Crecimiento rápido Bordes mal definidos Ulceración 	Valorar además de lo anterior, Ganglio centinela +/- linfadenectomía Retinoides orales	Nodular / otros	Además de lo anterior, revisar inmunosupresión

El **tratamiento del Melanoma** en RTO es el mismo que en pacientes inmunocompetentes. No existe consenso sobre si la reducción de la inmunosupresión mejora el pronóstico en los RTO pero debe intentarse en cualquier caso (161).

Para la detección precoz del MM en RTO es importante hacer énfasis en la educación del paciente sobre fotoprotección y auto-exploración y someterles a revisiones periódicas.

Se debe hacer un seguimiento estrecho a los RTO de alto riesgo de melanoma que son aquellos con:

- Presencia de múltiples nevus atípicos

- Antecedente de quemaduras solares
- Fototipo cutáneo I/II, pelo rubio, ojos claros
- Antecedente personal o familiar de MM

7. Prevención del Cáncer cutáneo en RTO

Se emplean distintas estrategias preventivas para reducir el riesgo de CCNM en RTO:

Tratamiento de las queratosis actínicas

Las queratosis actínicas están asociadas con un aumento de riesgo de CEC y por lo tanto, en RTO, se recomienda el tratamiento de todas ellas (191). La crema de Imiquimod al 5%, la crema de 5-Fluorouracilo, el diclofenaco al 3% con base de gel, la terapia fotodinámica y la crioterapia son modalidades terapéuticas no invasivas que han demostrado ser eficaces para eliminar las queratosis actínicas y permiten tratar zonas extensas de daño actínico en RTO (192-196).

Quimioprevención

Los retinoides sistémicos (Acitretino) pueden emplearse como quimioprevención del CCNM en RTO al reducir el número de queratosis actínicas y enlentecer la aparición de nuevas lesiones. Se suele iniciar un tratamiento con dosis bajas (10 mg diarios que pueden aumentarse hasta 30 mg) y se debe monitorizar periódicamente el perfil hepático y lipídico (179,197-200). Los retinoides tópicos (tretinoína, tazaroteno, adapaleno) también reducen las queratosis actínicas y pueden administrarse solos o junto al Acitretino (179, 180).

Reducción de la inmunosupresión

La reducción de la inmunosupresión en RTO está ampliamente aceptada en el Sarcoma de Kaposi pero es más controvertida en el caso de CCNM por el riesgo de rechazo del injerto. Actualmente no hay directrices disponibles que establezcan en qué casos de cáncer se requiere modificación de la inmunosupresión. Además, las mejores estrategias inmunosupresoras están por definir. Sin embargo, parece razonable que se revise el tratamiento no sólo en pacientes con CEC agresivo y/o múltiple si no también en aquellos que presentan un primer CCNM (por el alto riesgo de CCNM posteriores) y otras neoplasias no cutáneas (202). En un estudio retrospectivo el cambio de uno o varios medicamentos en diferentes regímenes de inmunosupresión llevó a 24 patrones diferentes de minimización del riesgo de CCNM (77). Teniendo en cuenta que la reducción de la inmunosupresión se asocia con una menor incidencia de cáncer de piel (y un mayor riesgo de rechazo del injerto), y que los tratamientos con Sirolimus y Everolimus pueden tener efecto protector frente al cáncer de piel (19,22, 120-126), el reto actual es determinar si la conversión a los inhibidores de mTOR es una opción mejor que mantener los mismos fármacos con la mínima dosis posible en pacientes con CCNM.

Tratamiento de las verrugas víricas

Puesto que el papilomavirus humano se ha relacionado con el CEC y las neoplasias anogenitales se debe intentar tratar las verrugas víricas en RTO. El Imiquimod, que está aprobado para el tratamiento de las verrugas genitales, es un modificador de la respuesta inmunitaria tópica que se ha demostrado tener

efectos indirectos antitumorales y antivirales a través de la estimulación de la respuesta inmune mediada por células y de la producción de citoquinas locales (203,204).

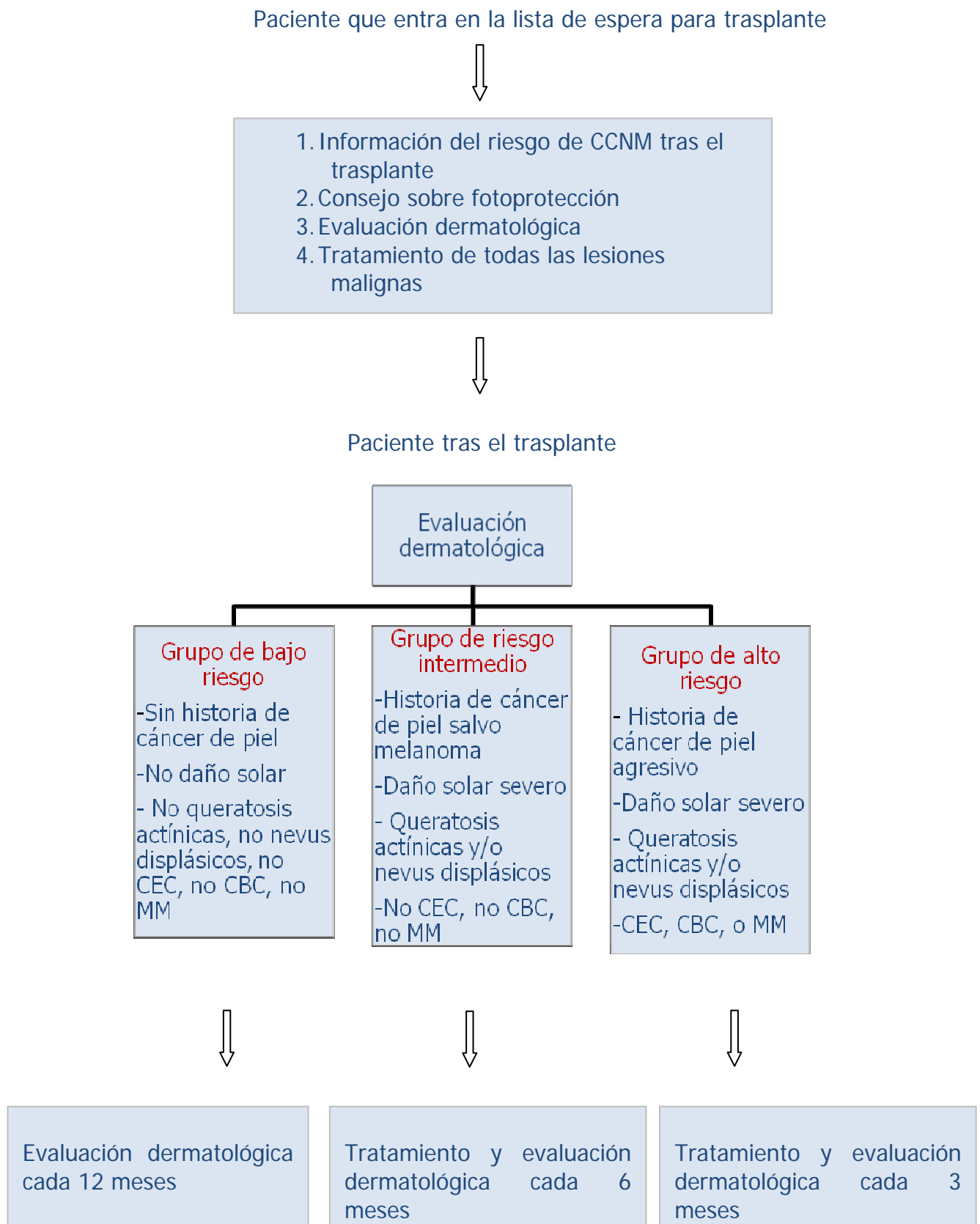
Fotoprotección solar

Todos los pacientes trasplantados deberían ser valorados por un dermatólogo antes y después del trasplante para educarles en la importancia de la protección solar (179) (Figura 3). Las medidas de protección solar incluyen el uso de protectores solares con un factor de protección solar (SPF) de al menos 50 (204), el uso de ropa protectora y evitar el sol, especialmente durante las horas de 10am a 4pm (204-213). Al parecer los pacientes trasplantados no son especialmente conscientes de la importancia de la protección solar (213) y hacen poco uso de los fotoprotectores (82). Un estudio encontró que el 91% de los pacientes conocían el peligro de la exposición a la radiación UV, y el 77% sabía que eran más propensas a desarrollar cáncer de piel. Sin embargo, el 31% no estaban cambiando su estilo de vida para disminuir la exposición a la RUV (214). Otro estudio encontró que el 72% de los pacientes encuestados se revisaban su piel regularmente, pero sólo el 67% utiliza habitualmente protector solar. (213) Además de la fotoprotección, es importante educar al paciente en la autoexploración de su piel e insistir en que sean revisados periódicamente por el dermatólogo (207-218). Los médicos de atención primaria, los dermatólogos, cirujanos y demás especialistas deben trabajar conjuntamente para cambiar esta tendencia.

Vigilancia de los nevus melanocíticos atípicos

Se recomienda exéresis de los nevus que presenten cambios clínicos y/o dermatoscópicos para prevenir el melanoma en RTO.

FIGURA 3: VALORACIÓN DERMATOLÓGICA ANTES Y DESPUÉS DEL TRASPLANTE (179)



8. El programa de receptores de trasplante renal y cardiaco en el Hospital Gregorio Marañón

Se estima que existen más de un millón de pacientes trasplantados a lo largo del mundo (1). En España hasta el año 2009 se realizaron 48.800 trasplantes renales y 5.900 trasplantes cardiacos según fuentes del Ministerio de Sanidad, Política social e Igualdad. Según cifras de este ministerio, la tasa de supervivencia a largo plazo se sitúa en 37 años para pacientes trasplantados renales y 22 años para pacientes trasplantados cardiacos. En la Comunidad de Madrid, de los 7 hospitales madrileños que realizaron trasplantes de órganos durante 2008, por cifras de actividad, el primero fue el 12 de Octubre, con 284, seguido del Gregorio Marañón, con 132, y La Paz, con 101. El 12 de Octubre ha liderado la actividad nacional de trasplante renal, el Gregorio Marañón, de cardíaco y La Paz, el trasplante hepático de donante vivo y la de intestinal.

El programa de receptores de trasplante renal y cardiaco en el Hospital Gregorio Marañón de Madrid incluye la posibilidad de remitir estos pacientes, vía interconsulta preferente, a nuestra consulta especializada de pacientes trasplantados en el Servicio de Dermatología. En esta consulta se les hace una evaluación dermatológica exhaustiva, con seguimiento periódico posterior (normalmente cada 3-6 meses según el perfil de riesgo del paciente) y se les educa acerca de las medidas de fotoprotección. En caso de detectar un cáncer

de piel nuestro tratamiento de elección es la cirugía. La cirugía es realizada también por médicos adjuntos de nuestro Servicio de Dermatología.

MATERIAL Y MÉTODOS

1. Selección de pacientes

i. Criterios de inclusión

Se incluyeron en este estudio todos los pacientes del Hospital General Universitario Gregorio Marañón (HGUGM) que habían sido trasplantados de corazón durante el periodo comprendido entre 1 de enero de 1988 hasta 31 de diciembre de 2009 y de riñón durante el periodo de tiempo comprendido entre el 1 de enero de 1974 y el 31 de diciembre de 2009. Los datos de filiación de los pacientes fueron obtenidos de las bases de datos de los Servicios de Nefrología y de Cardiología del HGUGM.

ii. Criterios de exclusión

En este estudio se excluyeron:

- Pacientes que cumplían los criterios de inclusión, pero de los que no se pudieron obtener datos suficientes respecto a su epidemiología, características clínico-histológicas y evolución.
- Pacientes fallecidos
- Pacientes con cáncer de piel previo al trasplante

Finalmente, el número total de casos estudiados fue 204 pacientes trasplantados renales y 160 trasplantados cardiacos.

2. Obtención de datos

Desde Abril 2007 a Junio 2010 (3 años) realizamos un examen dermatológico de 204 pacientes trasplantados renales y 160 trasplantados cardiacos. En la primera visita recogimos una serie de datos clínicos del paciente y realizamos una exploración de toda la piel. Los datos clínicos que recogimos fueron:

- Sexo y edad
- Profesión
- Fumador
- Fecha del Trasplante
- Tratamiento inmunosupresor actual y previos
- Rechazo del trasplante
- Infecciones virales (VHB,VHC,VIH)
- Quemaduras en la infancia
- Lentigos solares y exposición solar
- Fototipo según la clasificación de Fitzpatrick (color piel,ojos y pelo)
- Tumores cutáneos
- Otros tumores extracutáneos

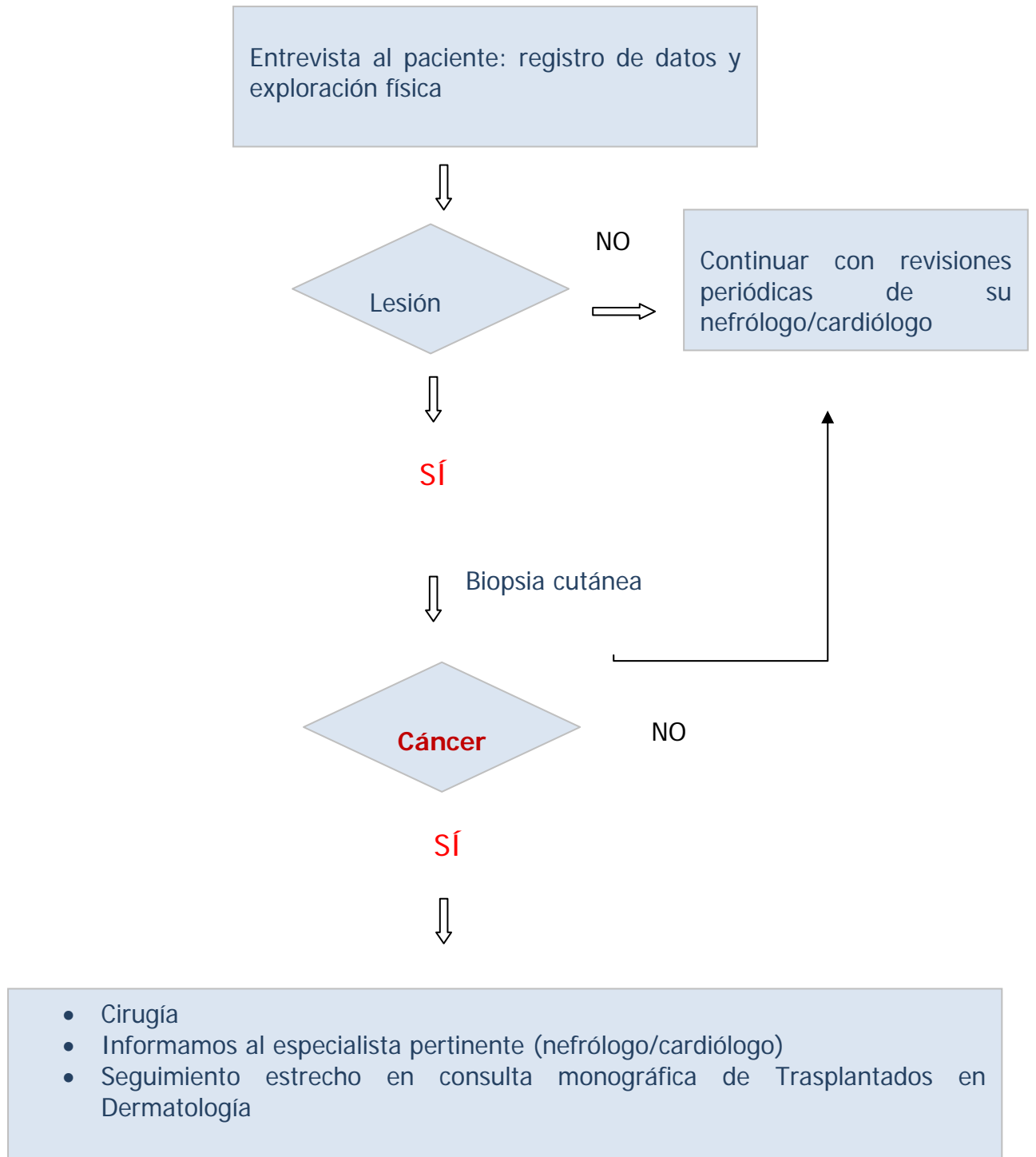
Se obtuvo el consentimiento informado de cada paciente para realizar el estudio.

Los pacientes sin lesiones sospechosas de malignidad fueron remitidos de nuevo a Nefrología y Cardiología para continuar con sus revisiones periódicas. En el caso de detección de lesiones sospechosas de malignidad procedimos a tomar una biopsia cutánea. En caso de confirmación de cáncer cutáneo realizamos extirpación quirúrgica de la lesión. El paciente fue revisado

periódicamente en la consulta monográfica de Trasplantados en nuestro servicio de Dermatología registrando la aparición de nuevos tumores cutáneos.

De forma paralela, informamos a los especialistas pertinentes (nefrólogo/cardiólogo) de la aparición de un cáncer cutáneo (Figura 4).

FIGURA 4: ESQUEMA DEL ESTUDIO



Las variables a estudio obtenidas se recopilaron en una base de datos creada con el programa Access versión Office 2007 Professional (Microsoft ©).

También obtuvimos datos de las siguientes fuentes:

- Historias clínicas de la consulta de Trasplantados del servicio de Dermatología del HGUGM.
- Base de datos de los servicios de Cardiología y Nefrología del HGUGM.
- Base de datos del servicio de Anatomía Patológica de dicho hospital.

Las referencias bibliográficas recopiladas en este trabajo se reflejan siguiendo los Requisitos de Uniformidad para Manuscritos enviados a Revistas Biomédicas adaptado por el Comité Internacional de Editores de Revistas Médicas (ICMJE) y la National Library of Medicine (NLM) de los EE.UU (http://www.nlm.nih.gov/bsd/uniform_requirements.html).

3. Estudio descriptivo

Las variables recogidas para cada uno de los pacientes del estudio fueron las siguientes:

i. Datos epidemiológicos

- Tipo de trasplante: 1= Renal; 2= Cardíaco
- Género: 1= Hombre; 2= Mujer
- Año nacimiento
- Profesión: 0= No fotoexposición ocupacional; 1= Sí fotoexposición ocupacional
- Año en el que se realizó el trasplante: 1988-2009.
- Tratamiento actual: 0= No; 1= Sí

(Ciclosporina, Azatioprina, Mofetil Micofenolato, Tacrolimus, Prednisona, Everolimus, Sirolimus)

- Tratamiento previo: 0= No; 1= Sí

(Ciclosporina, Azatioprina, Mofetil Micofenolato, Tacrolimus, Prednisona, Everolimus, Sirolimus)

- Rechazo del trasplante: 0= No; 1= Sí
- Fumador: 0= No; 1= Sí
- Infecciones virales: 0= No; 1= VHB; 2= VHC; 3= VIH

- Antecedentes de quemaduras por exposición solar durante la infancia:

0= No; 1= No sabe; 2=Sí.

Esta variable se determinó mediante anamnesis ("¿se ha quemado cuando era joven con el sol, llegando a tener ampollas?")

- Exposición solar: 0= No; 1= Ocasional; 2=Habitual

Esta variable se determinó mediante anamnesis ("¿tomaba el sol de forma habitual?")

- Presencia de lentigos solares: 0= no; 1= sí
- Antecedentes personales de tumores cutáneos: 0= No; 1= CBC; 2= CEC; 3= Melanoma
- Antecedentes personales de tumores extracutáneos: pulmón, mama, colon, glándula suprarrenal, riñón, parótida, lengua, vesical, gammapatía monoclonal, próstata, útero-cervix, hígado, linfoma
- Fototipo cutáneo (según clasificación de Fitzpatrick)

1 (I) = Siempre se quema, nunca se broncea

2 (II) = Casi siempre se quema, a veces se broncea

3 (III) = Casi siempre se broncea, a veces se quema

4 (IV) = Siempre se broncea, nunca se quema

5 ó 6 (V ó VI) = Piel muy oscura, raza árabe o negra (ninguno de nuestros pacientes poseía este fototipo).

- Color piel no fotoexpuesta: 1= clara; 2= marrón claro; 3= marrón oscuro

- Color pelo: 1= rojo; 2= rubio; 3= castaño claro; 4= castaño oscuro; 5= negro
- Color ojos: 1= azul/gris; 2= verde; 3= castaño claro; 4= castaño oscuro; 5= castaño muy oscuro

ii. Datos clínicos

- Tipo de cáncer cutáneo: 1= CBC; 2= CEC; 3= Melanoma; 4= Cáncer cutáneo no melanoma
- Fecha(s) del cáncer cutáneo (año)
- Localización del cáncer cutáneo (Figura 5):

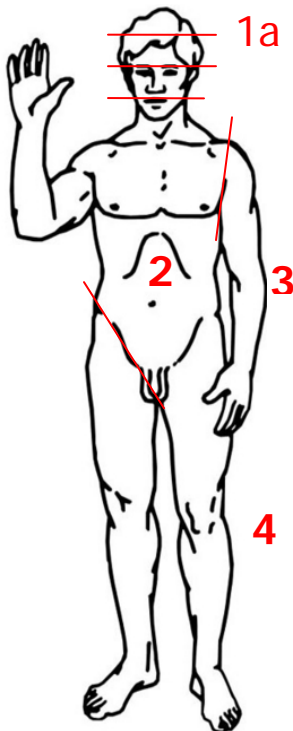


FIGURA 5: DISTRIBUCIÓN ANATÓMICA DE LAS LESIONES

1 = Cabeza y cuello: sublocalización:

- A: cuero cabelludo, frente, cejas, región temporal
- B: nariz, surco nasogeniano, mejillas, región orbitaria, retroauricular
- C: labio, mandíbula, cuello

2 = Tronco: sublocalización:

- A: cara anterior
- B: cara posterior

3 = Extremidades superiores

4= Extremidades inferiores

5= Genitales: incluye región anal.

iii. Datos histológicos

0 = No especificado

1 = CBC nodular

1a= CBC superficial

1b= CBC esclerodermiforme

1c= CBC adenoide

1d= Fibroepitelioma de Pinkus

1e= CBC desmoplásico

1f= CBC acantolítico

2 = CEC intraepidérmico

3= CEC bien diferenciado

4= CEC moderadamente diferenciado

5= CEC poco diferenciado

6=Melanoma

7= Carcinoma triquilemal

8= Papulosis Bowenoide

4. Análisis estadístico

El análisis estadístico de los datos fue realizado por el Servicio de Medicina Preventiva del Hospital Gregorio Marañón mediante el programa SPSS (SPSS para Windows, versión 15; SPSS Inc, Chicago, IL.). La mayoría de los resultados se expresan en media +/- desviación típica. La probabilidad de aparición de cáncer cutáneo tras el trasplante es evaluada mediante curvas de supervivencia de Kaplan-Meier. El análisis comparativo del impacto de los diferentes factores sobre la aparición de cáncer cutáneo post-trasplante se realizó mediante el método de mantel o log-rank, el método de riesgos proporcionales de Cox y el test de Chi cuadrado.

RESULTADOS

1. Características de la población de receptores del trasplante renal (RTR) y del trasplante cardiaco (RTC)

i. Sexo

El total de pacientes incluidos en el estudio es de 366 siendo 204 pacientes trasplantados renales (55,7%) y 162 trasplantados cardiacos (44,3%) (Tabla 13). Del total de pacientes, el 70,2 % de los pacientes son hombres frente al 29,8 % de mujeres.

ii. Edad media y edad al trasplante

Los pacientes de nuestra serie tienen una edad media de 48 años. La edad media a la que recibieron el trasplante es de: 45, 2 años en el grupo RTR y 51,9 años en el grupo RTC.

TABLA 13: SEXO, EDAD MEDIA DEL PACIENTE AL TRASPLANTE Y EDAD AL PRESENTAR EL PRIMER CÁNCER

CUTÁNEO

Trasplante	Sexo	Edad al trasplante (Media)
Renal (n=204)	H: 127 M: 77	45,20
Cardiaco (n=162)	H: 130 M: 32	51,94

H: Hombre; M: Mujer

iii. Distribución por fototipo cutáneo, color de piel, color de pelo y color de ojos

En nuestro estudio no encontramos pacientes del fototipo I, V ó VI. Las características clínicas predominantes tanto en RTR como RTC son el fototipo III, con piel no fotoexpuesta color marrón claro, pelo castaño oscuro y ojos castaño oscuro (Figuras 6-9) (Porcentajes detallados en Tabla 14 en Anexo).

FIGURA 6: DISTRIBUCIÓN POR FOTOTIPO CUTÁNEO

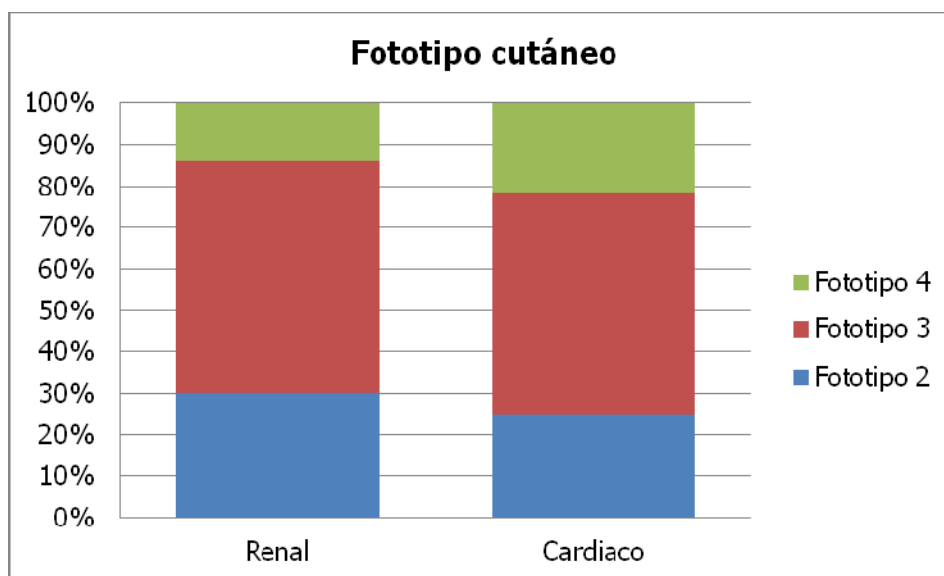


FIGURA 7: DISTRIBUCIÓN POR COLOR DE PIEL

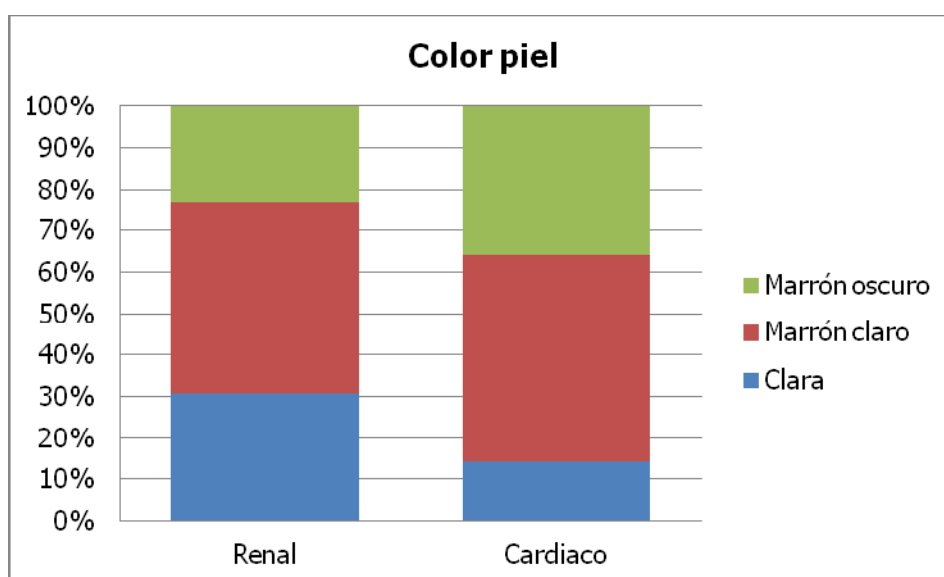


FIGURA 8: DISTRIBUCIÓN POR COLOR DE PELO

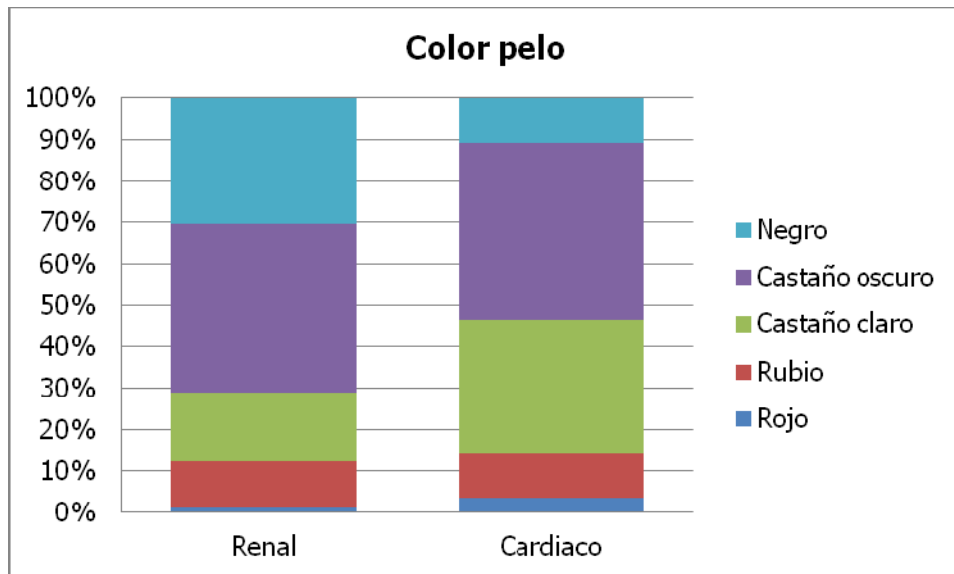
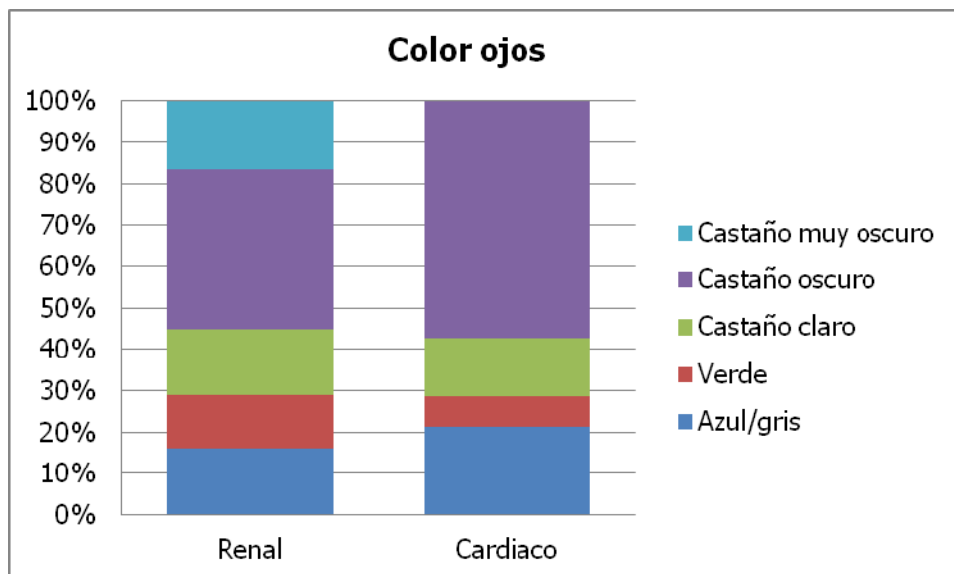


FIGURA 9: DISTRIBUCIÓN POR COLOR DE OJOS

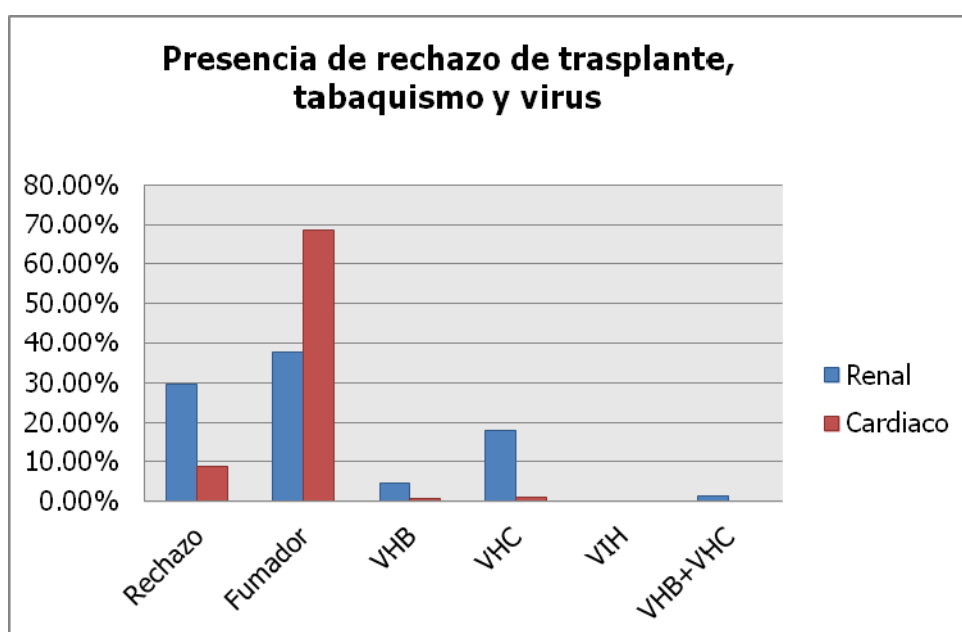


iv. Factores de riesgo para el desarrollo de cáncer cutáneo

Presencia o no de rechazo de trasplante, tabaquismo y virus

En la figura 10 podemos observar que el porcentaje de rechazo del trasplante es más frecuente entre los pacientes trasplantados renales que sin embargo son menos fumadores. En ambos grupos la incidencia de virus VHB y VHC es baja. No encontramos ningún caso aislado de VIH pero si un paciente receptor de un trasplante renal con VIH y VHC asociados. (Porcentajes detallados en Tabla 15 en Anexo).

FIGURA 10: PRESENCIA O NO DE RECHAZO DE TRASPLANTE, TABAQUISMO Y VIRUS



Factores de exposición solar

En cuanto a los factores de exposición solar, objetivamos que en el grupo de trasplantados de corazón había un porcentaje mayor de antecedente de quemaduras solares en la infancia (42,9% frente al 24,5 % en RTR), de

fotoexposición habitual (46,4% frente al 36,8% en RTR) y más lentigos solares a la exploración física (85,2 % frente al 59,2% en RTR) (Figuras 11-13).

FIGURA 11: ANTECEDENTE DE QUEMADURAS SOLARES EN LA INFANCIA

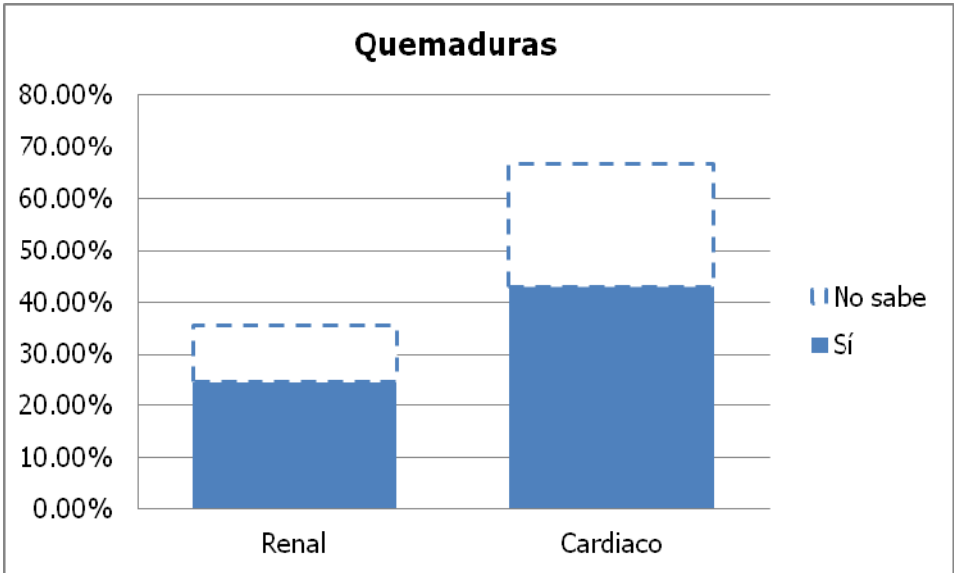


FIGURA 12: FOTOEXPOSICIÓN HABITUAL/OCASIONAL, COMPARATIVA RENAL VS. CARDIACO

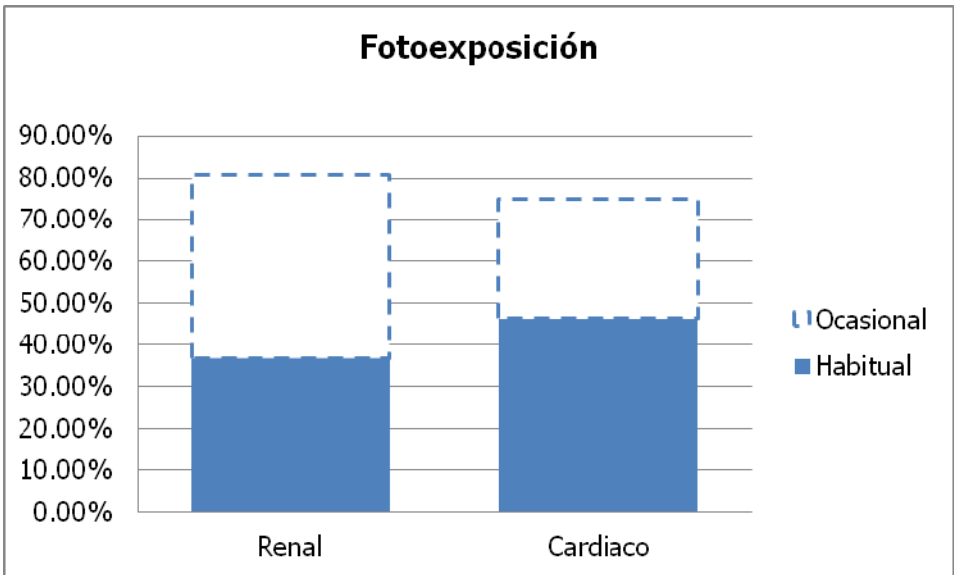
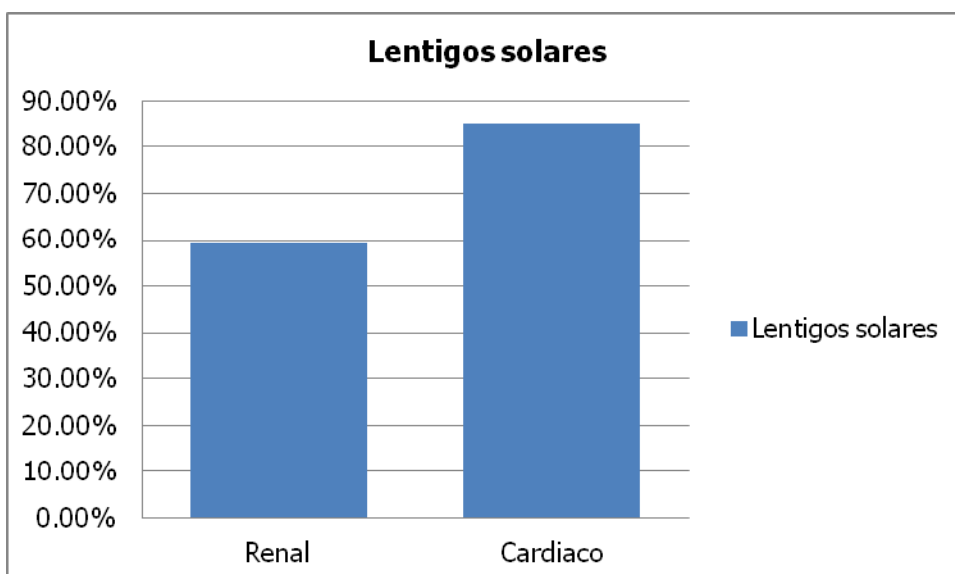


FIGURA 13: PRESENCIA DE LENTIGOS SOLARES

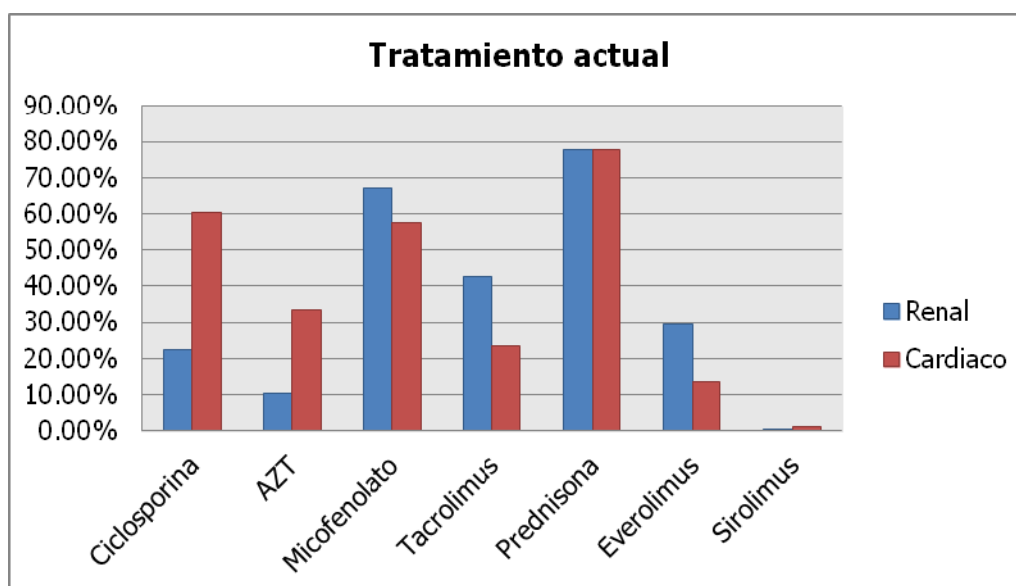


Tratamiento inmunosupresor: actual y previo

Observamos que en el grupo de RTR, los tratamientos que estaban recibiendo los pacientes en el momento del estudio son mayoritariamente Mofetil Micofenolato (67,2 %), Prednisona (77,6%) y Tacrolimus (42,8%). Estos tratamientos podían recibirlos en monoterapia o en combinación de varios inmunosupresores.

Los tratamientos que estaban recibiendo los RTC en el momento del estudio son mayoritariamente Ciclosporina (60,5 %), Prednisona (77,8%) y Mofetil Micofenolato (57,4%). Estos tratamientos podían recibirlos en monoterapia o en combinación de varios inmunosupresores. En cuanto a los inhibidores de m-TOR, el 29,9 % de los RTR frente al 14,8 % de los RTC recibía uno de estos tratamientos (Figura 14). (Ver Tabla 16 en Anexo)

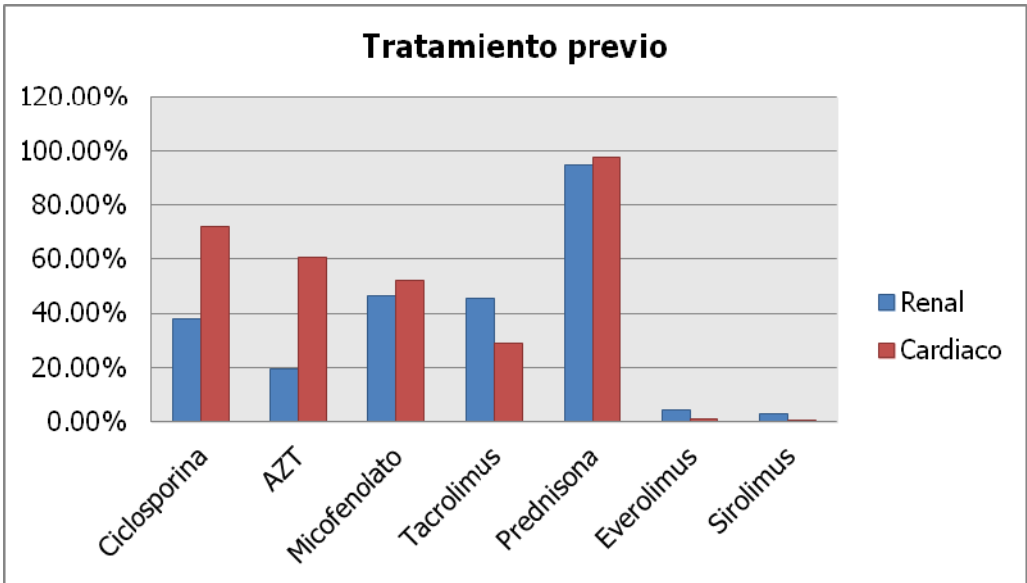
FIGURA 14: TRATAMIENTO ACTUAL, COMPARATIVA RENAL VS. CARDIACO



AZT: Azatioprina

Al preguntarles por otros fármacos previos a su tratamiento actual (Figura 15), observamos que los RTR habían estado previamente expuestos por orden de frecuencia a Prednisona (94,5%), Micofenolato (46,3%), Tacrolimus (45,3%), Ciclosporina (37,8%), Azatioprina (19,4%) y Everolimus (4,5%) y Sirolimus (3%). Los RTC habían estado previamente expuestos por orden de frecuencia a Prednisona (97,5%), Ciclosporina (72,2%), Azatioprina (60,5%), Micofenolato (52,2%), Tacrolimus (29%), Everolimus (1,20%) y Sirolimus (0,60%). (Tabla 17 en Anexo).

FIGURA 15: EXPOSICION PREVIA AL TRATAMIENTO, COMPARATIVA RENAL VS.CARDIACO

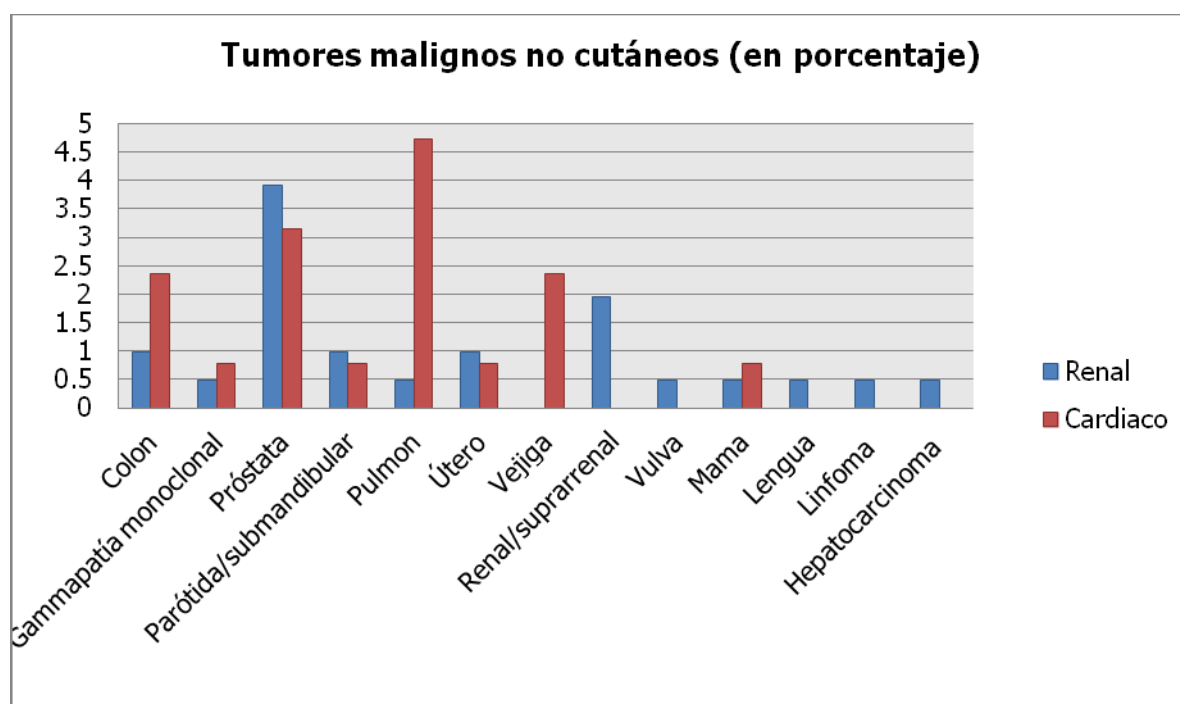


AZT: Azatioprina

2. Observaciones del cáncer no cutáneo en nuestra muestra

El tumor maligno no cutáneo más frecuente entre los RTR es el cáncer de próstata (3,92%) seguido por el cáncer de riñón (1,96%). En el grupo de los trasplantados de corazón los más frecuentes fueron el cáncer de pulmón (4,72%) y el cáncer de próstata (3,15%) (Figura 16).

FIGURA 16: TUMORES MALIGNOS NO CUTÁNEOS EN NUESTRA MUESTRA

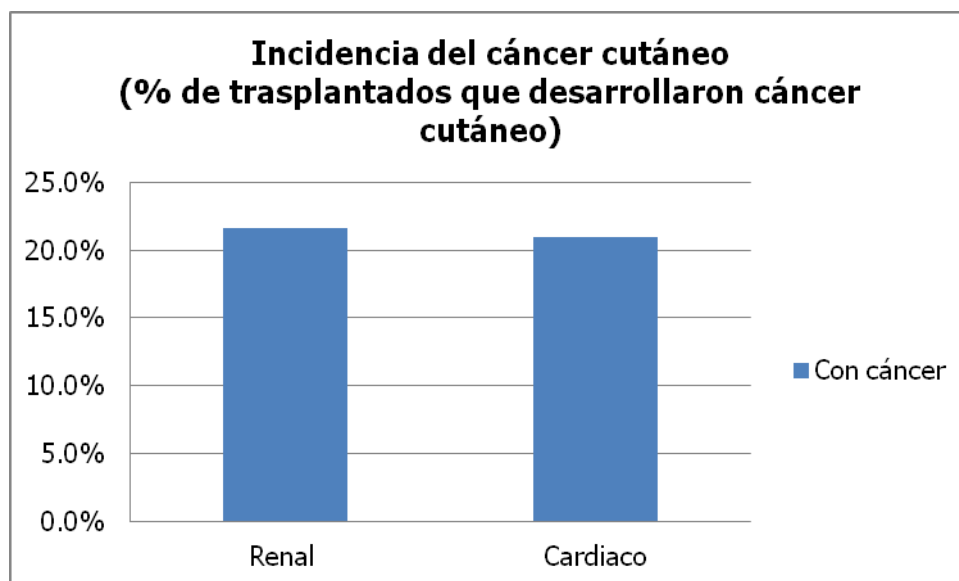


3. Observaciones del cáncer cutáneo en nuestra muestra

i. Incidencia de cáncer cutáneo

El porcentaje de pacientes trasplantados que presentaron un cáncer cutáneo fue: 21,6 % en el grupo de RTR y 21,0% en el grupo RTC (Figura 17). (Figuras 40-47: Imágenes de pacientes del estudio en Anexo)

FIGURA 17: INCIDENCIA EN PORCENTAJE DE CÁNCER CUTÁNEO EN RTR Y RTC



ii. Distribución de tumores cutáneos

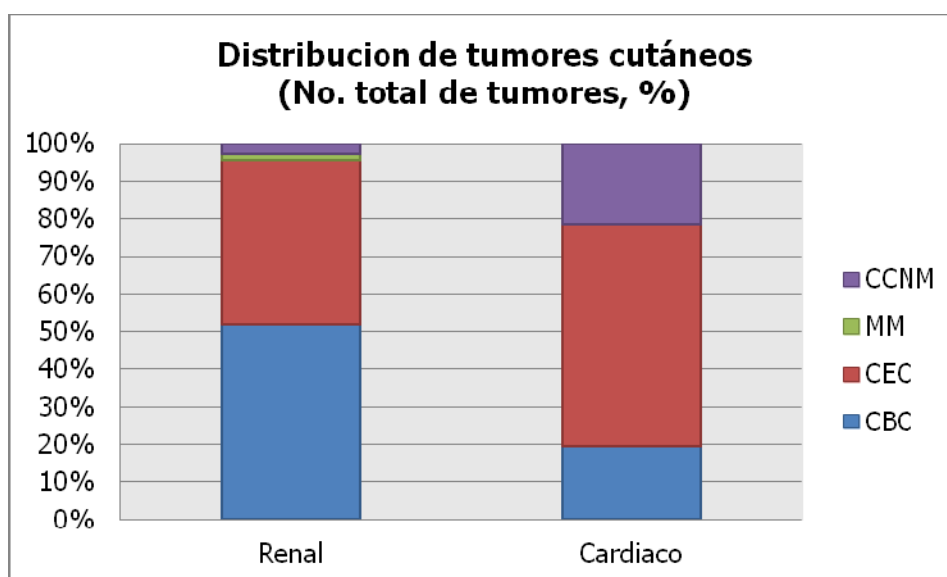
Tipo de tumor

El cáncer cutáneo más frecuente en los receptores de trasplante renal es el Carcinoma Basocelular (51,70 %) mientras que el tumor cutáneo más

frecuente entre los trasplantados de corazón (59,10%) es el Carcinoma Epidermoide. No encontramos ningún Melanoma en RTC y 2 pacientes trasplantados de riñón presentaron un Melanoma. En un 2,60% de los RTR y en un 21,60% de los RTC no pudimos saber la histología del cáncer cutáneo no melanoma (Figura 18) (Tabla 18 en Anexo).

El ratio CEC/CBC para el total de pacientes fue 1,36:1. El ratio CEC/CBC en el grupo de trasplantados de riñón fue 0,85:1 frente al 3,06:1 de los trasplantados de corazón.

FIGURA 18: DISTRIBUCIÓN DEL TOTAL DE TUMORES CUTÁNEOS EN EL GRUPO DE TRASPLANTADOS DE RIÑÓN Y CORAZÓN

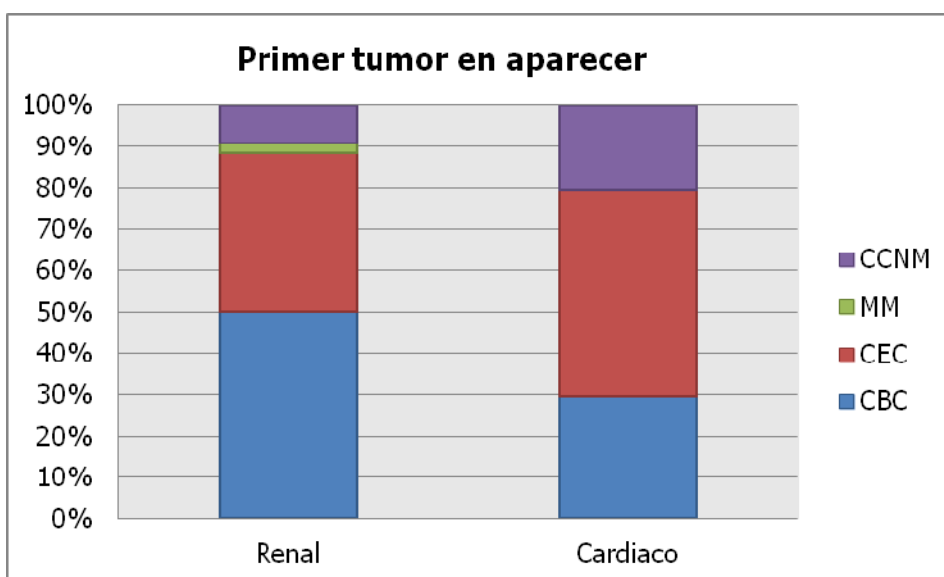


CBC: Carcinoma basocelular; CEC: Carcinoma epidermoide; MM: Melanoma; CCNM: Cáncer cutáneo no melanoma

Primer tumor en aparecer

El primer tumor cutáneo que aparece en el grupo de trasplantados renales en un Carcinoma Basocelular mientras que los pacientes trasplantados de corazón presentan en primer lugar un Carcinoma Epidermoide (Figura 19).

FIGURA 19: PRIMER CÁNCER CUTÁNEO EN APARECER EN AMBOS GRUPOS



CBC: Carcinoma basocelular; CEC: Carcinoma epidermoide; MM: Melanoma; CCNM: Cáncer cutáneo no melanoma

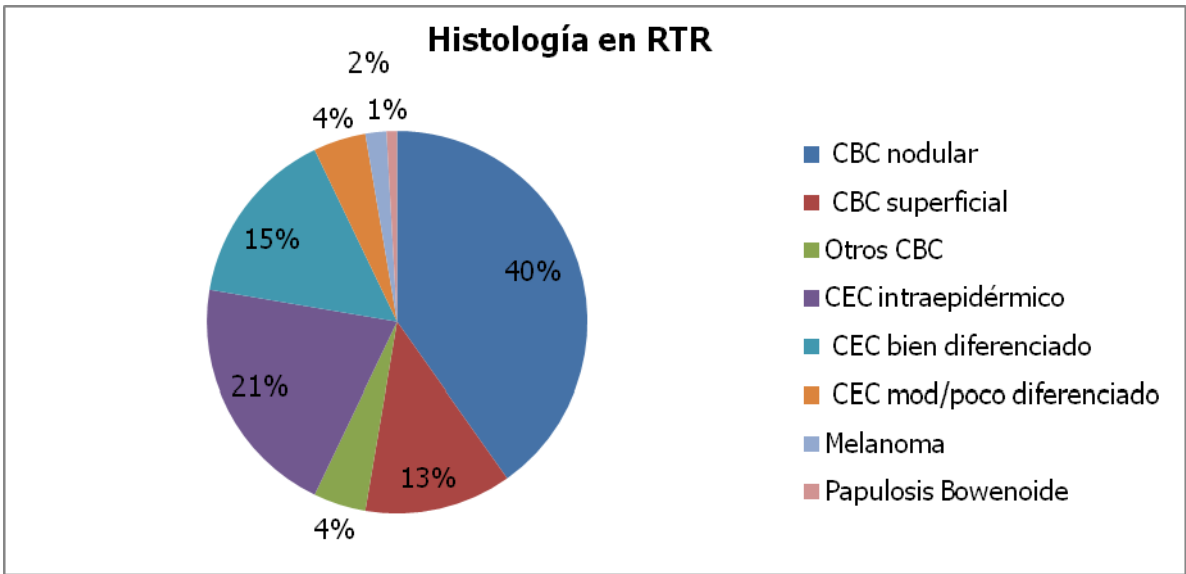
Subtipo histológico

Del total de los 209 tumores, pudimos saber el subtipo histológico del tumor en 154 tumores. En estos últimos, el cáncer de piel más frecuente es el Carcinoma Basocelular nodular. Le sigue en frecuencia el Carcinoma Epidermoide intraepidérmico.

En el análisis por subgrupos, se objetiva que en el grupo de RTR sigue siendo más frecuente el CBC nodular pero en el grupo RTC el más frecuente pasa a ser el Carcinoma Epidermoide moderadamente diferenciado. El segundo lugar en ambos grupos lo ocupa el Carcinoma Epidermoide intraepidérmico.

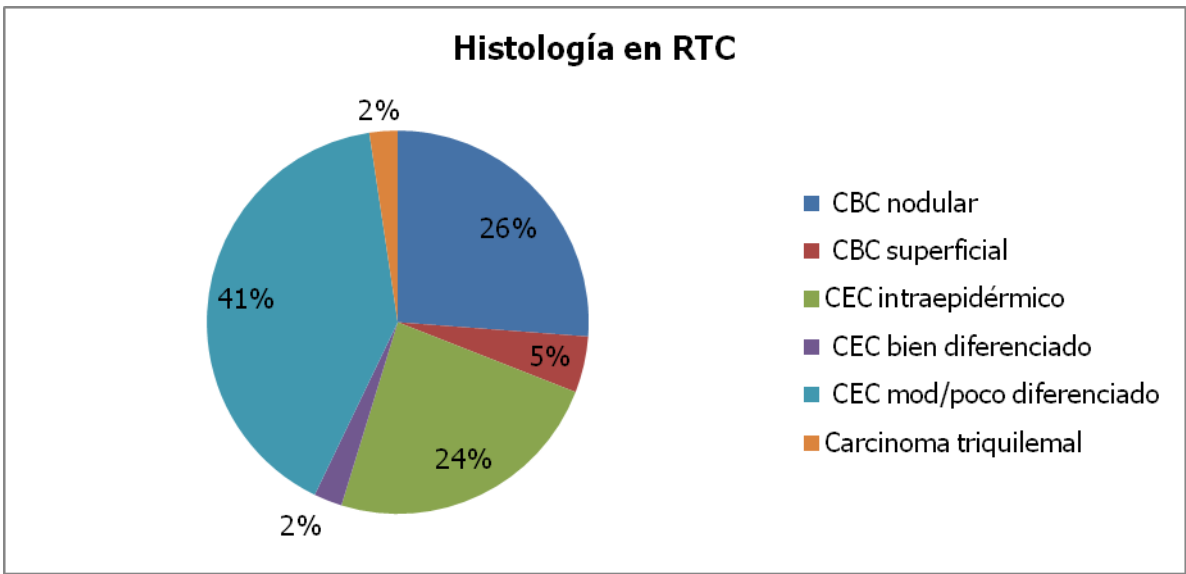
En cuanto al Melanoma maligno, los 2 casos aparecieron en el grupo de receptores de trasplante de riñón. Histológicamente eran: Melanoma de extensión superficial in situ y Melanoma de extensión superficial con grosor tumoral de 0,55 Breslow. (Figuras 20 y 21).

FIGURA 20: DISTRIBUCIÓN SEGÚN SUBTIPO HISTOLÓGICO DEL CÁNCER CUTÁNEO EN RTR



CBC: Carcinoma basocelular; CEC: Carcinoma epidermoide

FIGURA 21: DISTRIBUCIÓN SEGÚN SUBTIPO HISTOLÓGICO DEL CÁNCER CUTÁNEO EN RTC



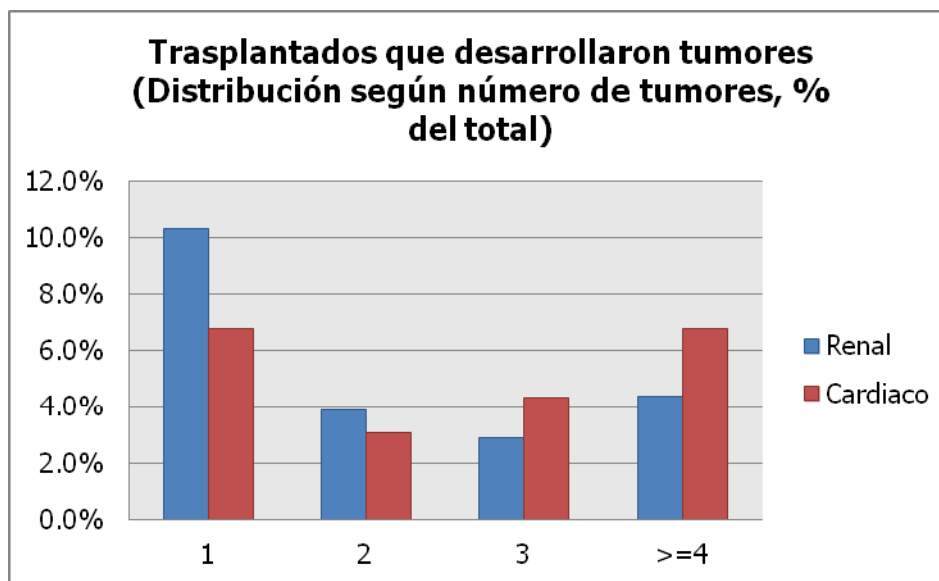
CBC: Carcinoma basocelular; CEC: Carcinoma epidermoide

Número de tumores por paciente

En cuanto al número de tumores por paciente encontramos:

- 23 pacientes de los RTR presentan dos o más tumores frente a 21 pacientes con un solo tumor cutáneo.
- 23 pacientes de los RTC presentan dos o más tumores frente a 11 pacientes con un solo tumor cutáneo (Figura 22).

FIGURA 22: NÚMERO DE TUMORES POR PACIENTE



Distribución anatómica del cáncer cutáneo

Observamos que la localización más frecuente del cáncer cutáneo en nuestros pacientes es en el tercio medio de la cara (incluye nariz, surco nasogeniano, mejillas, región orbitaria, retroauricular) tanto en RTR (33,9%) como en RTC (41,4%). Le sigue en frecuencia el tercio superior de la cara (cuero cabelludo, frente, cejas, región temporal) con un 20% en RTR y 27,1% en RTC. La tercera localización más frecuente en los pacientes trasplantados de riñón son los miembros superiores (13,9%) mientras que en los trasplantados de corazón es el tronco anterior (11,4%). La localización menos común en ambos grupos es la zona genital (Figuras 23 y 24). (Porcentajes detallados en Tabla 19 en Anexo).

FIGURA 23: DISTRIBUCIÓN ANATÓMICA DEL CÁNCER CUTÁNEO EN RECEPTORES DE TRASPLANTE RENAL

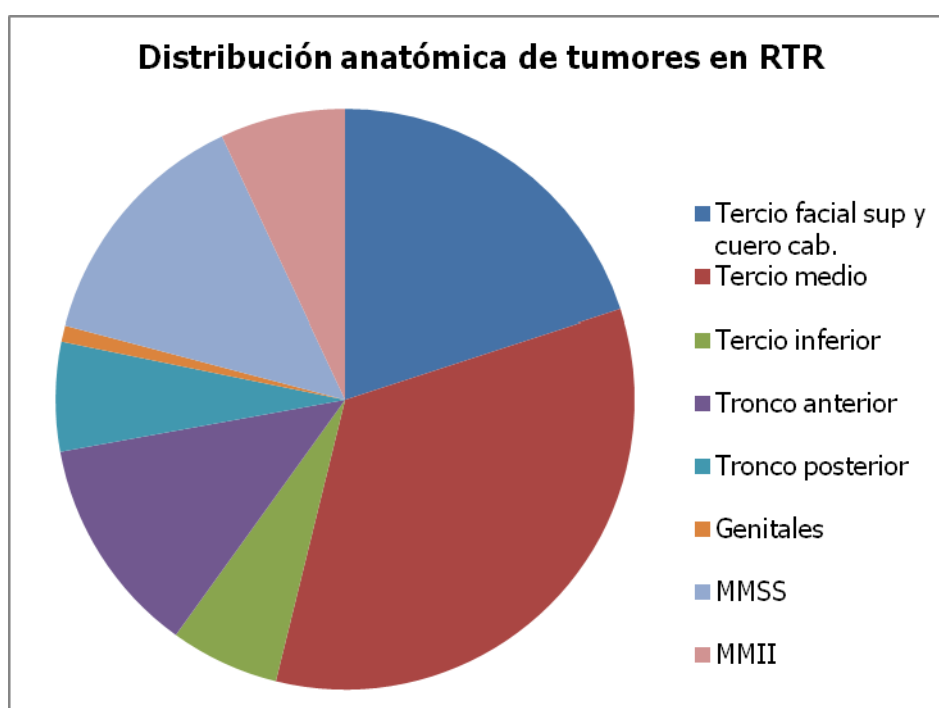
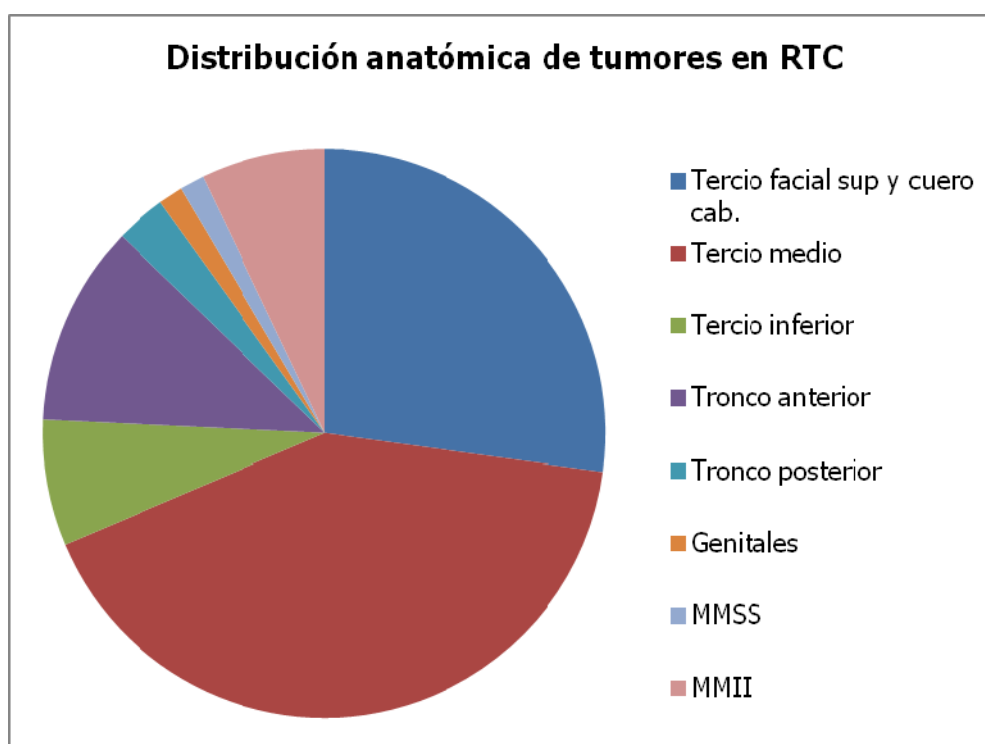


FIGURA 24: DISTRIBUCIÓN ANATÓMICA DEL CÁNCER CUTÁNEO EN RECEPTORES DE TRASPLANTE CARDIACO



Edad media del paciente al presentar el cáncer cutáneo

La edad media de aparición del primer tumor cutáneo en RTR es 58,9 años mientras que en RTC es 63,8 años. Los años transcurridos hasta la aparición del primer tumor es similar en ambos grupos: 8,4 años en los RTR y 8,63 años en los RTC.

Tumores cutáneos detectados durante el estudio

De los 209 tumores cutáneos que presentan nuestros pacientes, se detectaron durante el estudio 12 Carcinoma Basocelulares (5,7%) y 10 Carcinomas Epidermoides (4,8%).

iii. Curvas de probabilidad de estar libre de cáncer cutáneo

Con el método estadístico de Kaplan Meier hemos obtenido curvas que reflejan la probabilidad que tienen nuestros pacientes de estar libres de cáncer cutáneo desde el año del trasplante hasta el fin del estudio. El eje horizontal indica el tiempo en años desde el trasplante (cada escalón representa 1 año). El eje vertical indica la probabilidad de estar libre de cáncer cutáneo. En el momento del trasplante (año 0), la probabilidad es igual a 1 ya que todos los pacientes están libres de tumor al excluir del estudio aquellos con cáncer de piel previo al trasplante. Los intervalos de confianza para las distintas variables están reflejados en las tablas 20 y 21 en el Anexo.

Hemos calculado y comparado las siguientes curvas de probabilidad de estar libre de cáncer cutáneo:

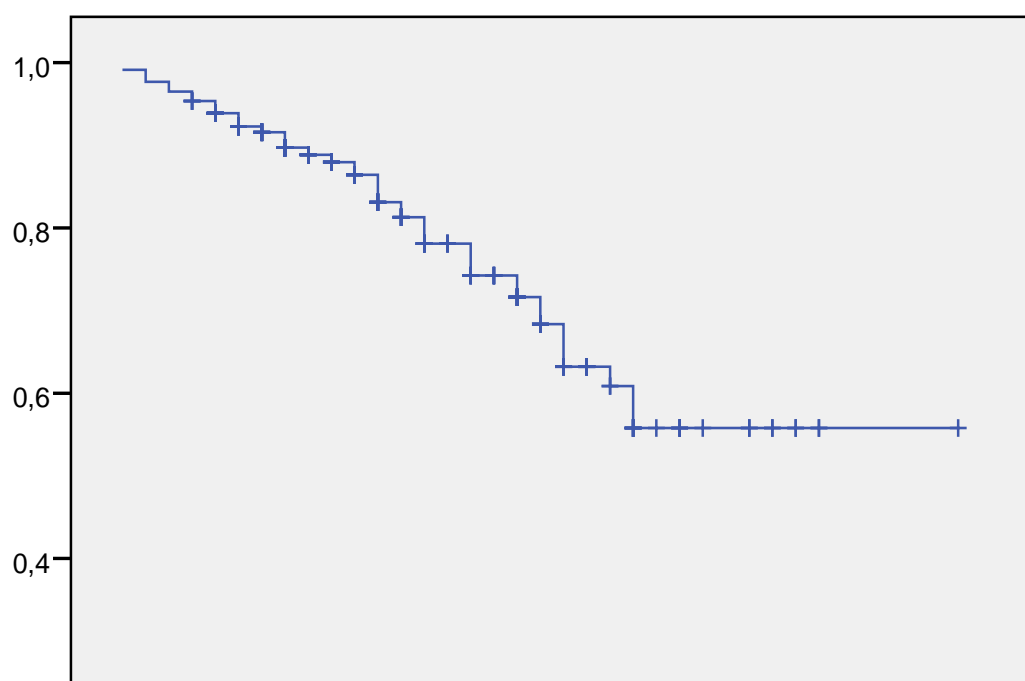
- Curva para el total de pacientes (Figura 25)
- Curva comparativa RTR vs. RTC (Figura 26)
- Curva comparativa hombre vs. mujer (Figura 27)
- Curva comparativa por edades (Figura 28)
- Curva comparativa por presencia o no de exposición solar ocupacional (Figura 29)
- Curva comparativa por presencia o no de quemaduras en infancia (Figura 30)
- Curva comparativa por grados de exposición solar (Figura 31)
- Curva comparativa por presencia o no de lentigos solares (Figura 32)
- Curva comparativa por fototipo (Figura 33)

- Curva comparativa por color de piel (Figura 34)
- Curva comparativa por color de ojos (Figura 35)
- Curva comparativa por color de pelo (Figura 36)
- Curva comparativa por no fumador vs. Fumador (Figura 37)
- Curva comparativa por serología a virus positiva vs negativa (Figura 38)
- Curva comparativa por antecedente de rechazo de trasplante vs sin rechazo (Figura 39)

Curva de probabilidad de estar libre de cáncer cutáneo para el total de pacientes

Para el total de pacientes, la probabilidad de estar libre de cáncer cutáneo va disminuyendo progresivamente a lo largo del tiempo de manera que pasa del 98% al año del trasplante al 60 % al año veinte del trasplante. Es decir, que en el año veinte post-trasplante, el 40% de los pacientes presentan un cáncer de piel (Figura 25).

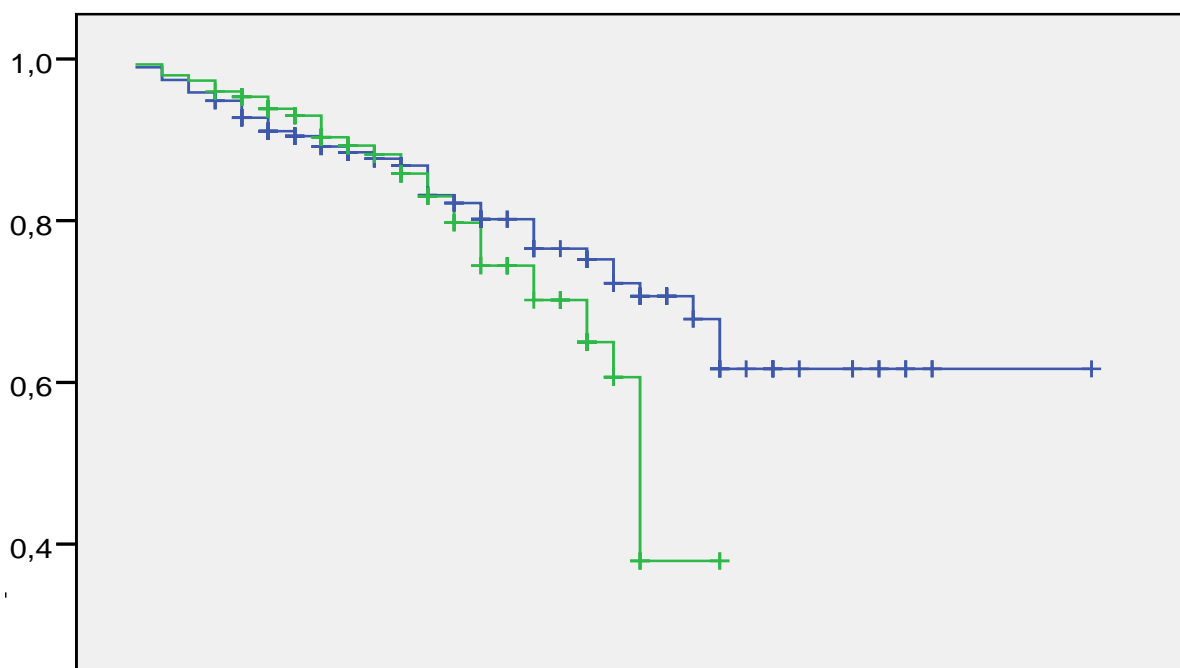
FIGURA 25: CURVA DE PROBABILIDAD DE ESTAR LIBRE DE CÁNCER CUTÁNEO PARA EL TOTAL DE PACIENTES



Curva comparativa RTR vs. RTC

Cuando dividimos a los pacientes por trasplantados renales (Figura 26: “escalera” en azul) o cardíacos (Figura 26: “escalera” en verde) encontramos que las curvas de probabilidad de estar libre de cáncer cutáneo son similares hasta los 14 años post-trasplante. A partir de ese año los trasplantados cardíacos presentan antes los tumores cutáneos. Creemos que aún así el tipo de órgano trasplantado no influye en la probabilidad de estar libre de tumor ya que a partir de los 15 años post-trasplante la muestra se hace menos representativa al haber menos pacientes y por otro lado pueden estar influyendo más factores como la edad del paciente, exposición solar acumulada y años de inmunosupresión.

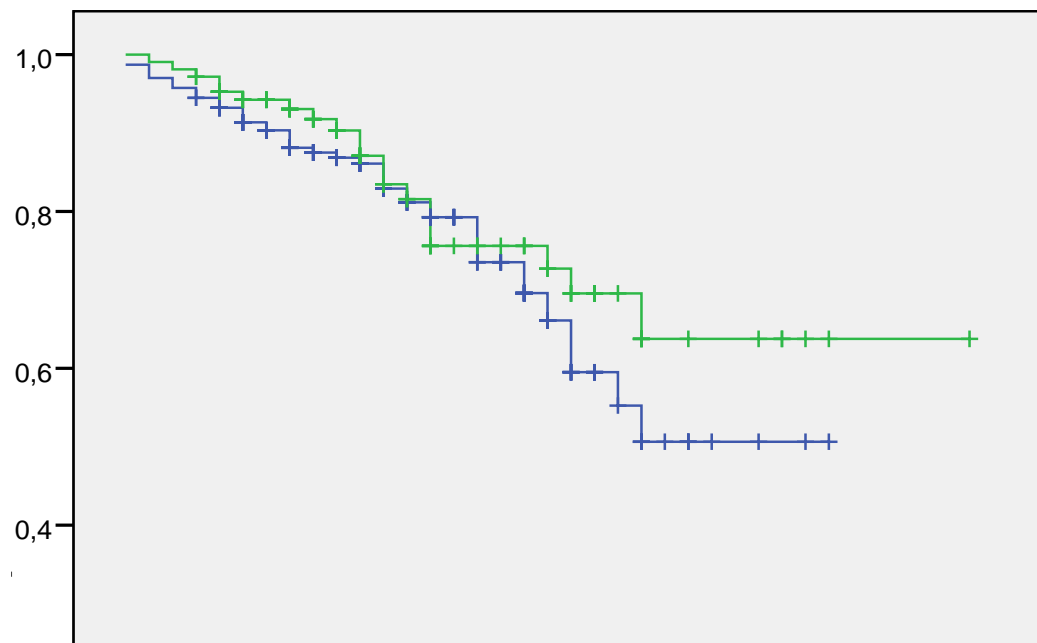
FIGURA 26: CURVA DE PROBABILIDAD DE ESTAR LIBRE DE CÁNCER CUTÁNEO POR ÓRGANO TRASPLANTADO AL PACIENTE (RTR vs. RTC)



Curva comparativa hombre vs. mujer

Cuando dividimos a los pacientes por sexo objetivamos que la incidencia de cáncer cutáneo es similar en los hombres (Figura 27: “escalera” en azul) y en las mujeres (Figura 27: “escalera” en verde). Así la incidencia acumulada de cáncer cutáneo el primer año es 3% para hombres y 1% para mujeres, al año ocho del trasplante es del 12,5 % y 8,2 % respectivamente, al año diecinueve es 40,5% y 30,4 % respectivamente.

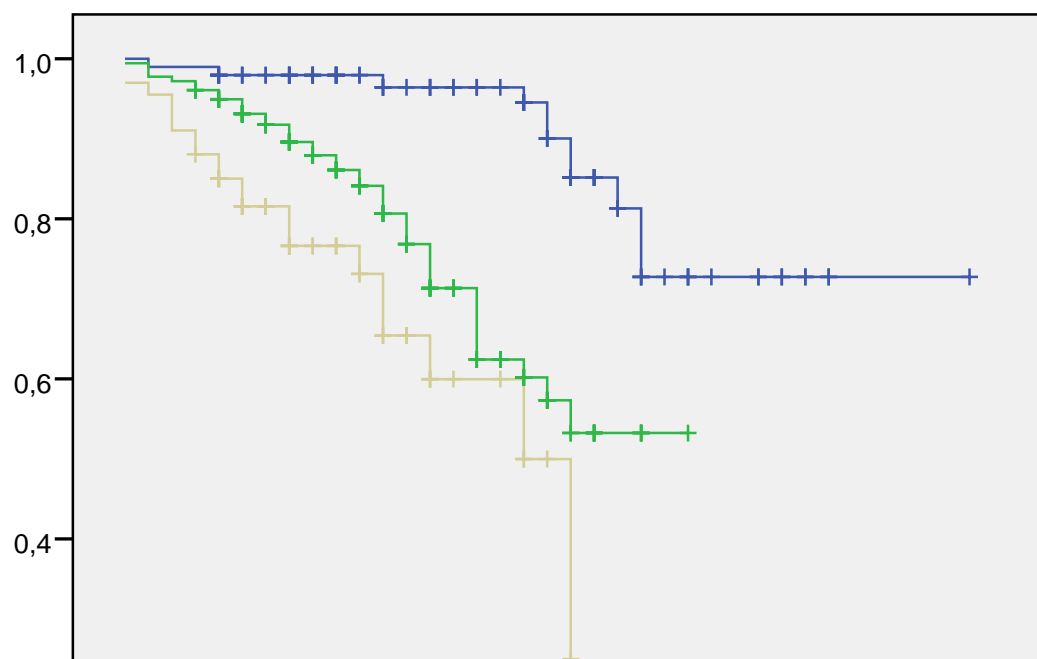
FIGURA 27: CURVA DE PROBABILIDAD DE ESTAR LIBRE DE CÁNCER CUTÁNEO POR SEXO DEL PACIENTE



Curva comparativa por edades

Cuando dividimos a los pacientes en tres grupos de edad: menores o igual a 40 años (Figura 28: "escalera" en azul), de 41 a 60 años (Figura 28: "escalera" en verde) y mayores de 60 años (Figura 28: "escalera" en gris) encontramos que el último grupo es el que presenta mayor incidencia de tumores cutáneos. Así al año 11 post-trasplante, estarían libres de tumor el 96,4 % de los pacientes menores o igual a 40 años, el 80,7 % de los pacientes de 41 a 60 años y sólo el 65,4 % de los pacientes mayores de 60 años.

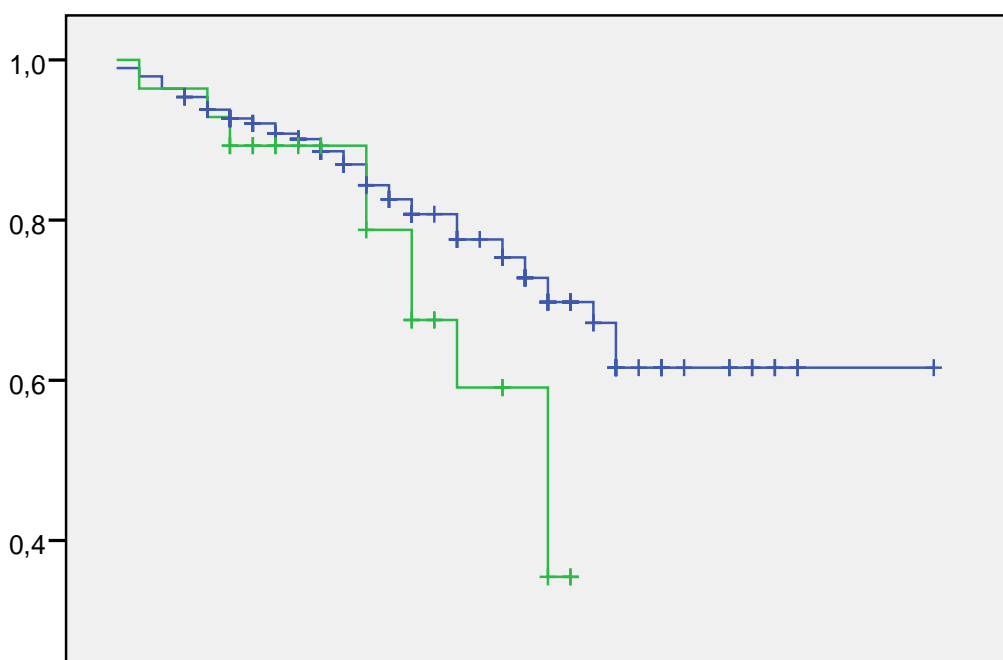
FIGURA 28: CURVA DE PROBABILIDAD DE ESTAR LIBRE DE CÁNCER CUTÁNEO POR EDAD DEL PACIENTE



Curva comparativa por presencia o no de exposición solar ocupacional

En el análisis que compara curvas de probabilidad de estar libre de cáncer cutáneo entre pacientes con profesión fotoexpuesta (Figura 29: “escalera” en verde) y pacientes sin profesión fotoexpuesta (Figura 29: “escalera” en azul), encontramos que hay mayor incidencia de tumores, que además aparecen antes, en el grupo con fotoexposición laboral. Así al año 11 post-trasplante, la incidencia acumulada para los pacientes sin fotoexposición laboral es 15,6 % frente al 21,2% del grupo con exposición solar profesional. Al año 15 post-trasplante la incidencia acumulada para los pacientes sin fotoexposición laboral es 22,4% frente al 40,9% del grupo con exposición solar profesional.

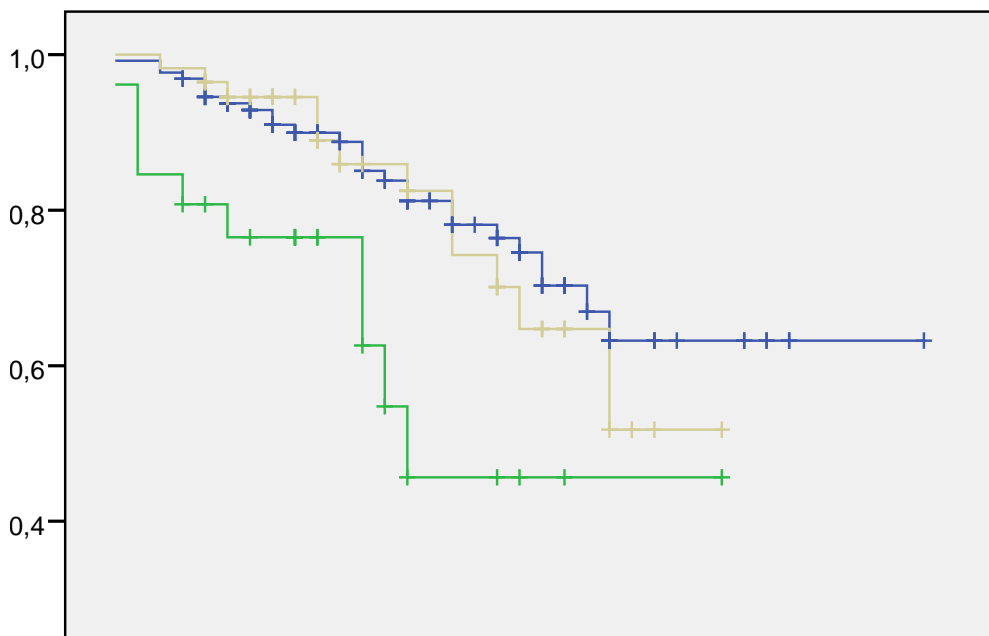
FIGURA 29: CURVA DE PROBABILIDAD DE ESTAR LIBRE DE CÁNCER CUTÁNEO POR EXPOSICIÓN SOLAR OCUPACIONAL



Curva comparativa por presencia o no de quemaduras en infancia

Al relacionar la existencia de quemaduras solares en la infancia con la aparición de tumores cutáneos, no encontramos diferencias en las curvas de probabilidad de estar libre de cáncer cutáneo entre los pacientes que no habían tenido quemaduras solares en la infancia (Figura 30: “escalera” en azul) y los que sí las habían tenido (Figura 30: “escalera” en gris). El grupo que respondió no saber si se habían quemado alguna vez es el grupo con una incidencia acumulada mayor de cáncer cutáneo (Figura 30: “escalera” en verde).

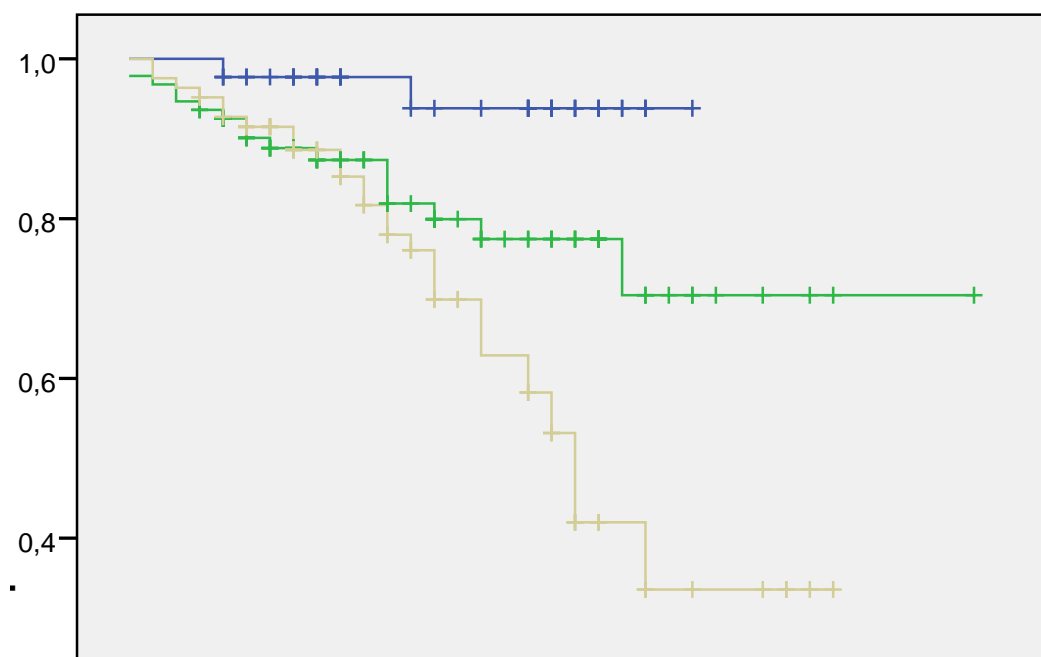
FIGURA 30: CURVA DE PROBABILIDAD DE ESTAR LIBRE DE CÁNCER CUTÁNEO POR ANTECEDENTE DE QUEMADURAS SOLARES EN LA INFANCIA



Curva comparativa por grados de exposición solar

Al comparar las curvas de curvas de probabilidad de estar libre de cáncer cutáneo entre pacientes sin fotoexposición (Figura 31: “escalera” en azul), pacientes con exposición solar **ocasional** (Figura 31: “escalera” en verde) y pacientes con exposición solar **habitual** (Figura 31: “escalera” en gris) observamos éstos últimos presentan más tumores cutáneos y lo hacen antes. Así en el año 13 post-trasplante estarían libres de tumor: el 94 % de los pacientes sin exposición solar, el 80% de los pacientes con exposición solar ocasional y el 70 % de los pacientes con exposición solar habitual.

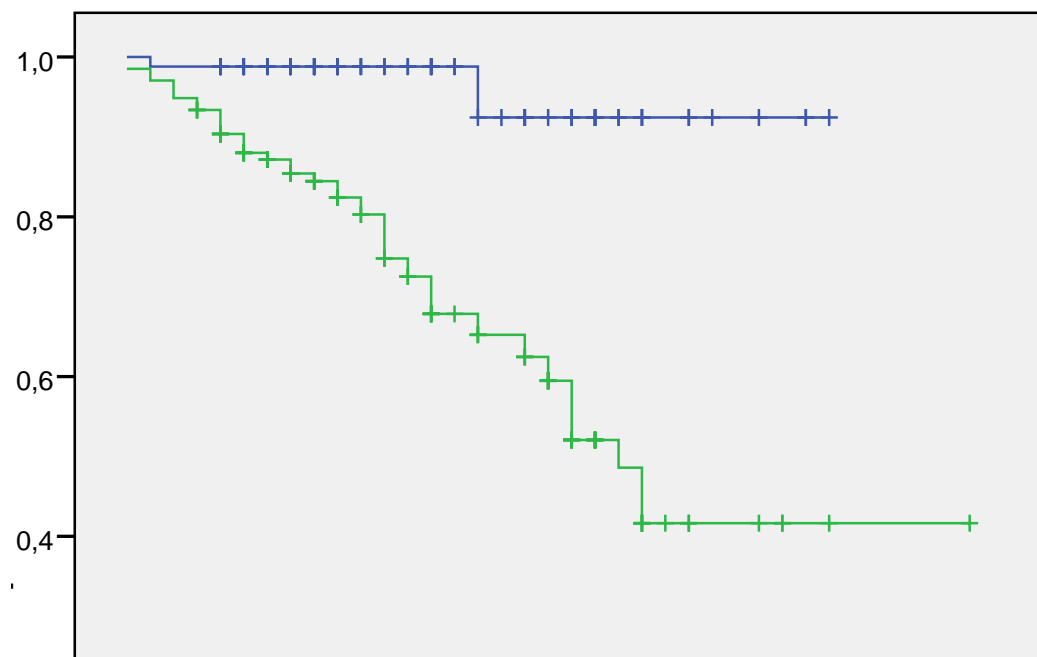
FIGURA 31: CURVA DE PROBABILIDAD DE ESTAR LIBRE DE CÁNCER CUTÁNEO POR GRADO EXPOSICIÓN SOLAR



Curva comparativa por presencia o no de lentigos solares

Al comparar las curvas de probabilidad de estar libre de cáncer cutáneo entre pacientes sin lentigos solares (Figura 32: “escalera” en azul), y pacientes con lentigos solares (Figura 32: “escalera” en verde) vemos que éstos últimos presentan muchos más tumores cutáneos y lo hacen antes. Así en el año 15 post-trasplante estarían libres de tumor: el 92,4 % de los pacientes sin lentigos solares frente al 65,2% de los pacientes con lentigos.

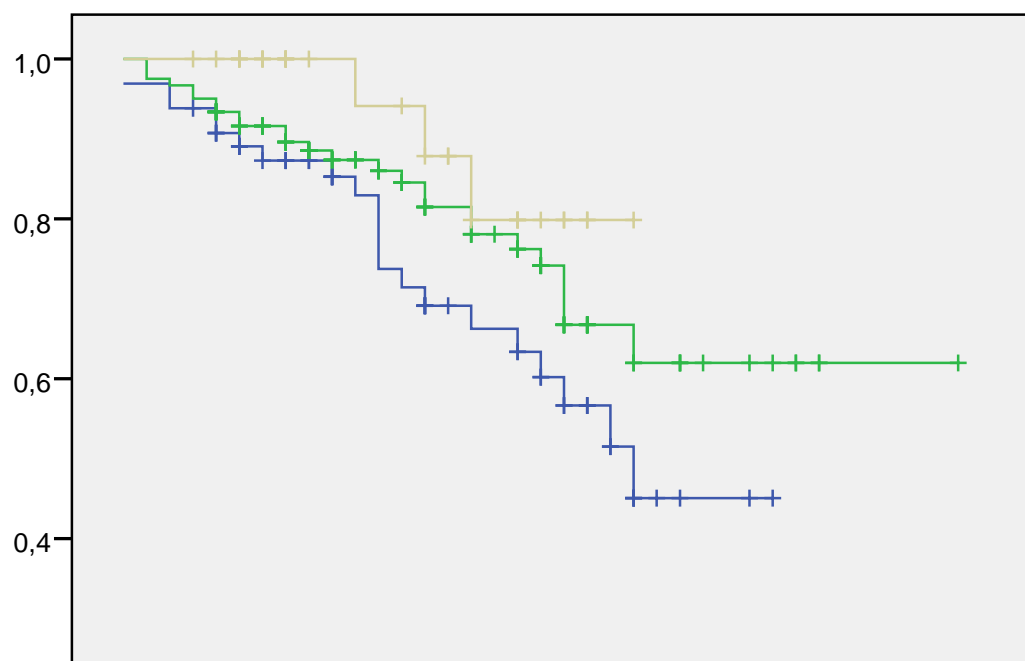
FIGURA 32: CURVA DE PROBABILIDAD DE ESTAR LIBRE DE CÁNCER CUTÁNEO POR PRESENCIA O NO DE LENTIGOS SOLARES



Curva comparativa por fototipo

Al comparar las curvas de probabilidad de estar libre de cáncer cutáneo entre pacientes con fototipo II (Figura 33: “escalera” en azul), pacientes con fototipo III (Figura 33: “escalera” en verde) y pacientes con fototipo IV (Figura 33: “escalera” en gris) observamos que éstos últimos son los que tienen una menor incidencia acumulada de cáncer cutáneo. Así en el año 15 post-trasplante estarían libres de tumor: el 79,9% de los pacientes con fototipo IV, el 78,1% de los pacientes con fototipo III y el 66,2% de los pacientes con fototipo II.

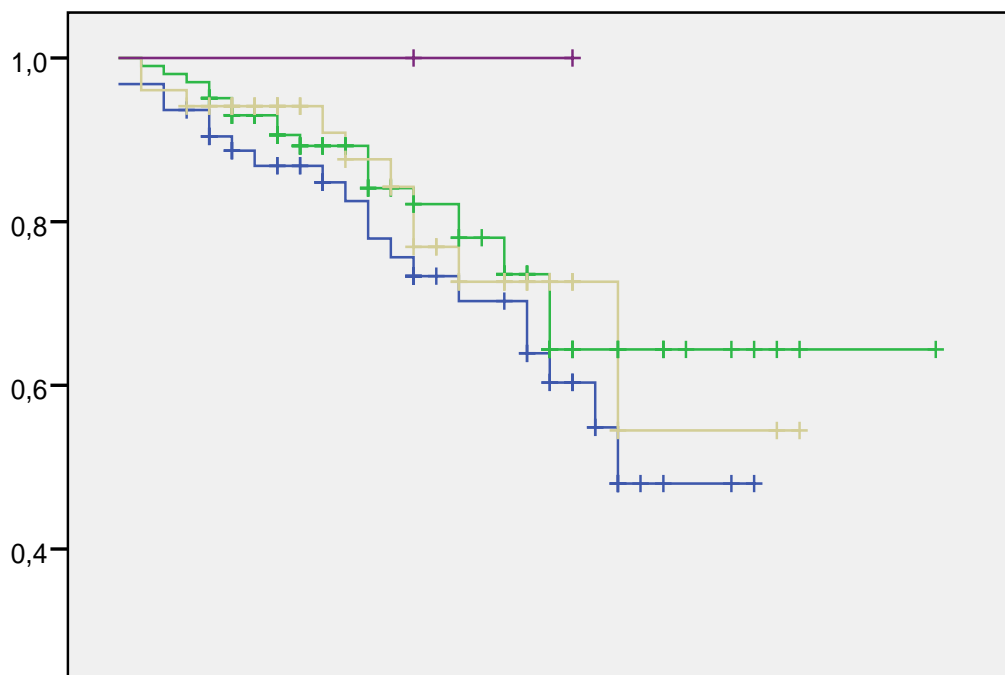
FIGURA 33: CURVA DE PROBABILIDAD DE ESTAR LIBRE DE CÁNCER CUTÁNEO POR FOTOTIPO



Curva comparativa por color de piel

Al comparar las curvas de probabilidad de estar libre de cáncer cutáneo por el color de piel clara (Figura 34: “escalera” en azul), piel marrón clara (Figura 34: “escalera” en verde) y piel marrón oscura (Figura 34: “escalera” en gris), encontramos incidencias acumuladas al año 10 post-trasplante de 29,7%, 22% y 12,4% respectivamente. Curiosamente al año 15 post-trasplante son: 29,7%, 22% y 27,3%. Con el test de chi cuadrado sí encontramos diferencias significativas entre los distintos grupos.

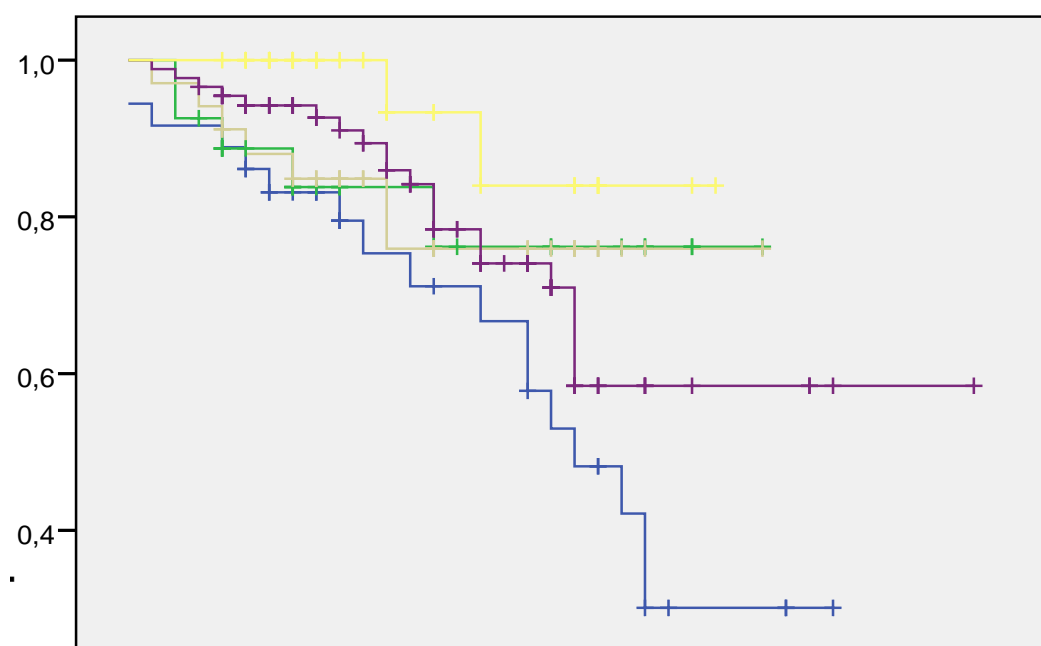
FIGURA 34: CURVA DE PROBABILIDAD DE ESTAR LIBRE DE CÁNCER CUTÁNEO POR COLOR PIEL



Curva comparativa por color de ojos

Al comparar las curvas de probabilidad de estar libre de cáncer cutáneo entre pacientes con ojos azules (Figura 35: “escalera” en azul), pacientes con ojos verdes (Figura 35: “escalera” en verde), pacientes con ojos castaño claro (Figura 35: “escalera” en gris), pacientes con ojos castaño oscuro (Figura 35: “escalera” en morado), y pacientes con ojos castaño muy oscuro (Figura 35: “escalera” en amarillo), observamos éstos últimos son los que tienen una menor incidencia acumulada de cáncer cutáneo. En el año 15 post-trasplante estarían libres de tumor: 66,7 % de los pacientes con ojos azules, 76,2 % de los pacientes con ojos verdes, 76 % de los pacientes con ojos castaños claro, 74,1% de los pacientes con ojos castaño oscuro y 84% de de los pacientes con ojos castaño muy oscuro.

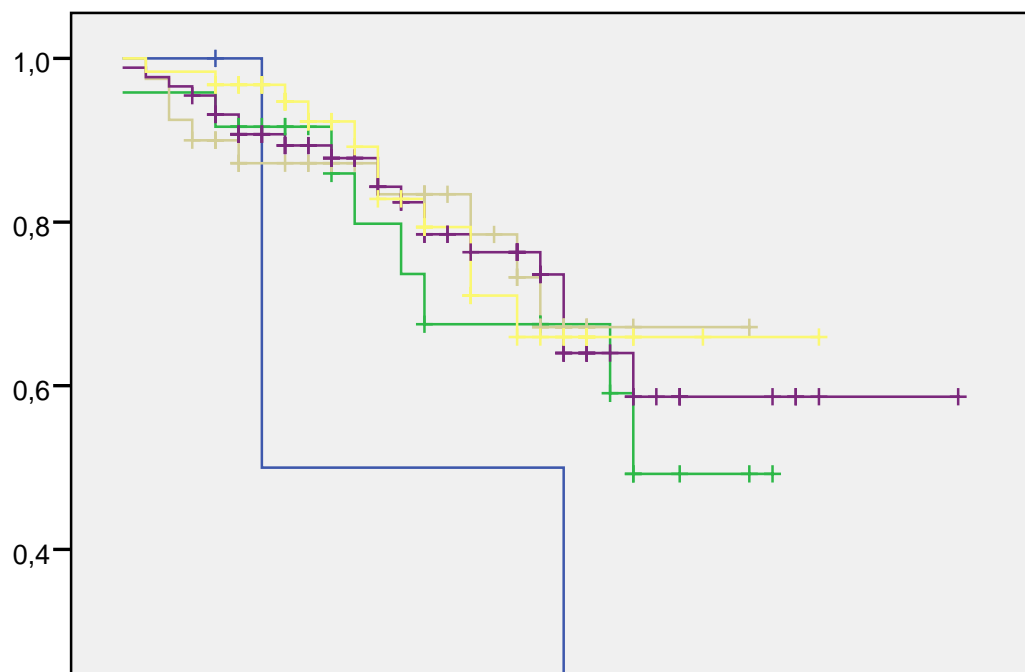
FIGURA 35: CURVA DE PROBABILIDAD DE ESTAR LIBRE DE CÁNCER CUTÁNEO POR COLOR DE OJOS



Curva comparativa por color de pelo

Al comparar las curvas de probabilidad de estar libre de cáncer cutáneo entre pacientes con pelo rojo (Figura 36: “escalera” en azul), pacientes con pelo rubio (Figura 36: “escalera” en verde), pacientes con pelo castaño claro (Figura 36: “escalera” en gris), pacientes con pelo castaño oscuro (Figura 36: “escalera” en morado), y pacientes con pelo negro (Figura 36: “escalera” en amarillo), observamos que los pacientes con pelo de color rubio tienen mayor incidencia de tumores cutáneos. El número de pacientes con pelo rojo es muy escaso con lo que la muestra no es representativa. Con el test de chi cuadrado no encontramos diferencias significativas entre los distintos grupos.

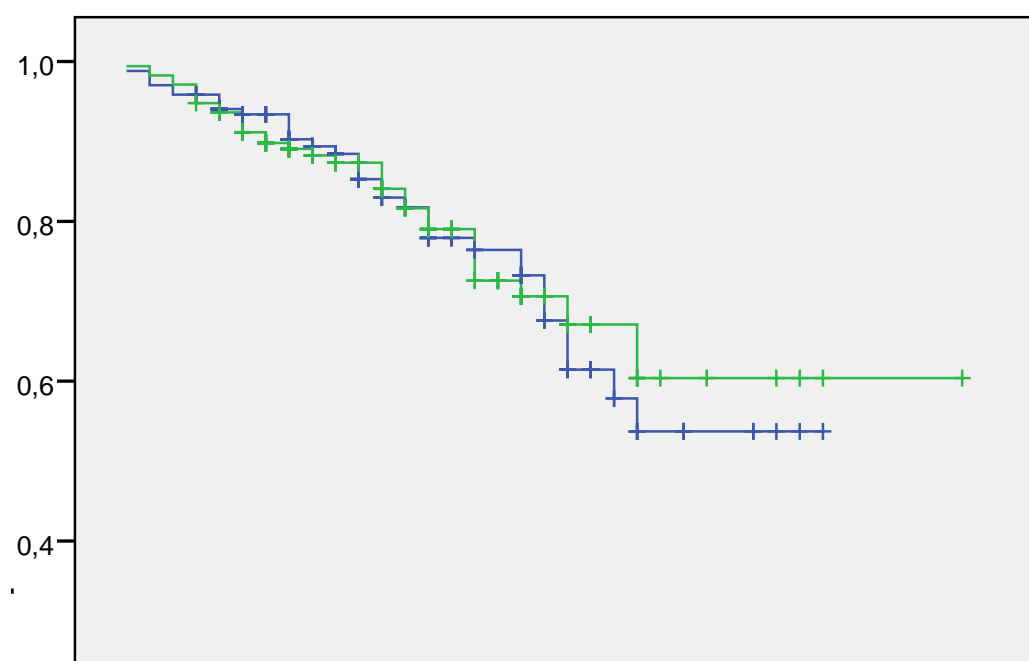
FIGURA 36: CURVA DE PROBABILIDAD DE ESTAR LIBRE DE CÁNCER CUTÁNEO POR COLOR DE PELO



Curva comparativa por no fumador vs. Fumador

Tampoco encontramos diferencias entre las curvas de probabilidad de estar libre de cáncer cutáneo de los pacientes fumadores (Figura 37: "escalera" en verde), y no fumadores (Figura 37: "escalera" en azul).

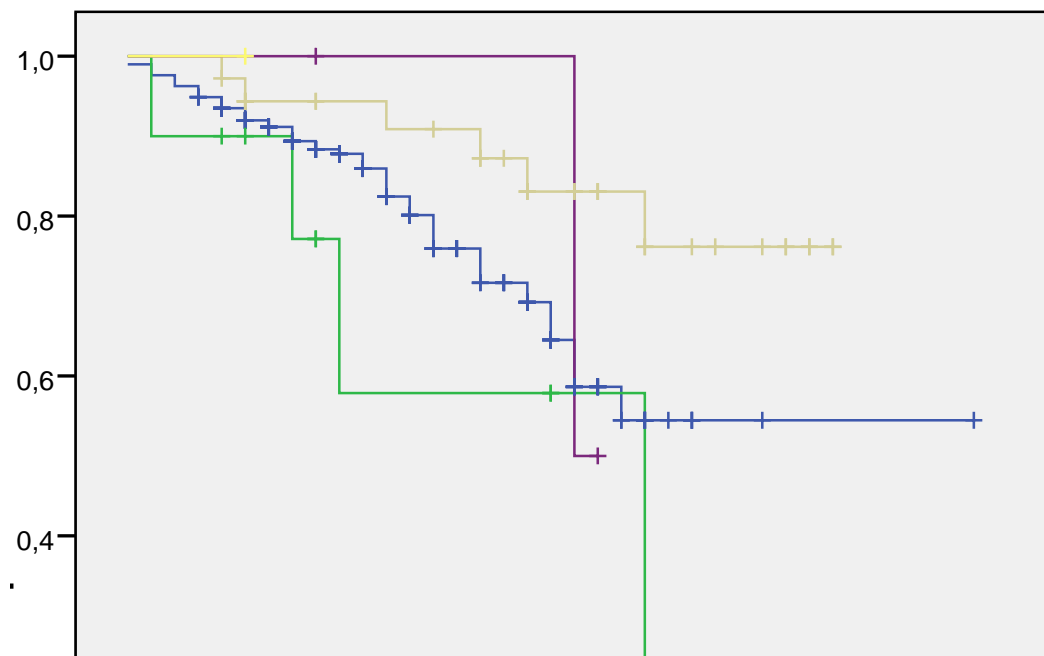
FIGURA 37: CURVA DE PROBABILIDAD DE ESTAR LIBRE DE CÁNCER CUTÁNEO POR NO FUMADOR VS. FUMADOR



Curva comparativa por serología a virus positiva vs negativa

Al comparar las curvas de probabilidad de estar libre de cáncer cutáneo entre pacientes con serología negativa a virus (Figura 38: "escalera" en azul), pacientes con serología positiva a VHB (Figura 38: "escalera" en verde), pacientes con serología positiva a VHC (Figura 38: "escalera" en gris), pacientes con serología positiva a VHB+VHC (Figura 38: "escalera" en morado), y pacientes con serología positiva a VHC+VIH (Figura 38: "escalera" en amarillo), no obtuvimos curvas óptimas para sacar conclusiones dado el escaso número de pacientes en cada grupo (Figura 38). Con el test de chi cuadrado no encontramos diferencias significativas entre los distintos grupos.

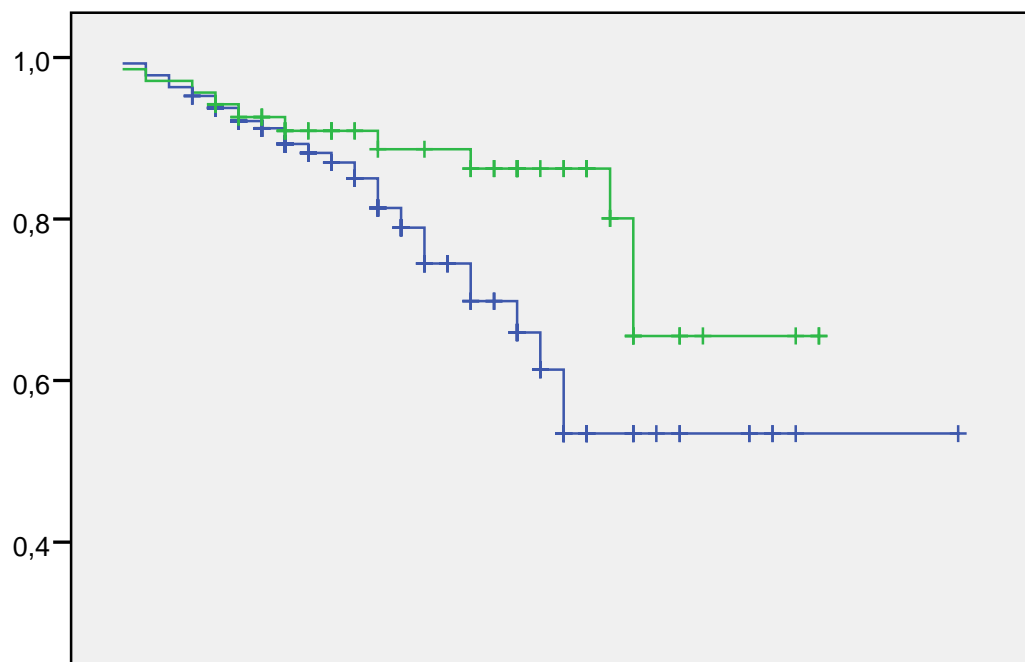
FIGURA 38: CURVA DE PROBABILIDAD DE ESTAR LIBRE DE CÁNCER CUTÁNEO POR SEROLOGÍA A VIRUS POSITIVA VS NEGATIVA



Curva comparativa por antecedente de rechazo de trasplante vs sin rechazo

Al comparar las curvas de probabilidad de estar libre de cáncer cutáneo entre pacientes con antecedente de rechazo de trasplante (Figura 39: "escalera" en azul) y los que no tienen dicho antecedente (Figura 39: "escalera" en verde) vemos que son muy similares en los primeros 7 años post-trasplante pero a partir de ese año los que han tenido rechazo de trasplante si presentan más tumores. Así al año 15 post-trasplante estarían libres de cáncer de piel, el 30,2 % de los que no tuvieron ningún rechazo frente al 13,8% de los que si lo tuvieron.

FIGURA 39: CURVA DE PROBABILIDAD DE ESTAR LIBRE DE CÁNCER CUTÁNEO POR ANTECEDENTE DE RECHAZO DE TRASPLANTE VS. AUSENCIA DE RECHAZO DE TRASPLANTE



Curva comparativa por tratamiento

No hemos podido calcular curvas de probabilidad de estar libre de cáncer cutáneo que relacionen los tratamientos inmunosupresores con la aparición de cáncer debido a que la mayoría de los pacientes recibían tratamiento combinado de dos o tres fármacos.

DISCUSIÓN

1. Características de la población de RTR y del RTC

Hemos comparado nuestras observaciones con las obtenidas en otros estudios con receptores de trasplante de órganos sólidos en España e Italia.

i. Sexo

Nuestro estudio: el 70,2 % de los pacientes son hombres frente al 29,8 % de mujeres. Como las curvas de probabilidad de estar libre de cáncer cutáneo para hombres y mujeres son muy similares consideramos que el **sexo no influye** en el desarrollo posterior de un cáncer cutáneo en RTR y RTC.

Otros estudios: nuestro porcentaje de varones es similar al de otros estudios como el de Fuente (66) y Naldi (57): porcentaje de varones 74% y 72% respectivamente. El estudio de Fuente no encuentra asociación entre el sexo masculino y un mayor riesgo de CCNM mientras que Naldi sí encuentra dicha asociación.

ii. Edad al momento del trasplante

Nuestro estudio: los RTR y los RTC tardan 8 años de media tras el trasplante en desarrollar un cáncer cutáneo.

La población mayor de 60 años tiene casi tres veces mas riesgo de desarrollar un cáncer cutáneo que los menores o iguales a 40 años. Además lo hacen en un intervalo más corto de tiempo. Los pacientes entre 41 y 60 años tienen 2,2 veces más riesgo de desarrollar un cáncer cutáneo que los menores o iguales a 40 años.

Concluimos que la **edad si es un factor de riesgo** independiente para el desarrollo de CCNM.

Otros estudios: nuestra población tiene una edad al trasplante similar a la de los estudios en España e Italia. Sin embargo en los estudios españoles de Marcen (75) y España (55) el período medio comprendido entre el trasplante y la aparición del primer tumor maligno de piel fue de 3 años. Nuestros resultados se asemejan más al estudio italiano de Naldi (57), en el que los años transcurridos hasta la aparición del primer tumor fueron 7 años para el CEC (rango 6 meses a 21 años) y 6 años para el CBC (rango 6 meses a 21 años).

iii. Fototipo, color de piel, color de pelo y color de ojos

Nuestro estudio: Los pacientes de fototipo II presentan 3,5 veces más riesgo de desarrollar un cáncer cutáneo que los de fototipo IV.

Los pacientes con piel clara tienen 1,75 veces más riesgo de desarrollar un cáncer cutáneo que los de piel marrón oscura y 1,5 veces más riesgo que los de piel marrón claro. Además desarrollan tumores en un intervalo más corto de tiempo. Los pacientes de piel marrón clara tienen casi el mismo riesgo que los

de piel marrón oscura. Con el test de chi cuadrado sí encontramos diferencias significativas entre los distintos grupos.

Los pacientes con los ojos azules tienen 6,67 veces más riesgo de tener un CCNM que los pacientes con ojos castaño oscuro pero las diferencias no son estadísticamente significativas.

Los pacientes con el pelo rubio también parecen tener un mayor riesgo de tumores cutáneos pero el número de pacientes es tan escaso que no podemos generalizar esta observación.

El **fototipo II y la piel clara son factores de riesgo** para el desarrollo de un CCNM. Se necesitarían más pacientes con ojos azules y pelo rojo/rubio para confirmar que estos rasgos son factores de riesgo independientes para el CCNM.

Otros estudios: el autor España (55) observó que los pacientes con fototipo II y III presentaban más CCNM.

iv. Factores de riesgo para el desarrollo de cáncer cutáneo

Tabaquismo

Nuestro estudio: no hemos encontrado diferencias entre las curvas de probabilidad de estar libre de cáncer cutáneo de los pacientes fumadores y no fumadores.

Consideramos que el **tabaco no influye** en el desarrollo posterior de un cáncer cutáneo en RTR y RTC.

Otros estudios: sólo un estudio español (72) analiza la relación entre el tabaco y el CCNM, llegando a la conclusión de que el tabaco no es un factor de riesgo para el desarrollo posterior del CCNM.

Serología positiva a virus de Hepatitis B, C y VIH

Nuestro estudio: Dado el escaso número de pacientes con serología positiva a virus (VHB, VHC, VIH) no obtuvimos curvas de probabilidad de estar libre de cáncer cutáneo óptimas para sacar conclusiones.

Otros estudios: El estudio español de Herrero (72) en trasplantados de hígado concluye que la presencia de los virus de Hepatitis B y Hepatitis C no es un factor de riesgo independiente para el desarrollo de un cáncer de piel en estos pacientes.

Antecedente de rechazo del trasplante

Nuestro estudio: Al comparar las curvas de probabilidad de estar libre de cáncer cutáneo entre pacientes con antecedente de rechazo de trasplante y los que no tienen dicho antecedente si observamos que a partir del año 7 post-trasplante los primeros presentan más tumores. Consideramos que el **rechazo del trasplante sí influye** en el desarrollo posterior de un cáncer cutáneo en RTR y RTC.

Otros estudios: El estudio español de Herrero (72) en trasplantados de hígado observó que el rechazo del trasplante no es un factor de riesgo independiente para el desarrollo de un cáncer de piel en estos pacientes. El estudio italiano de Naldi (57) obtiene el mismo resultado.

Exposición solar

Nuestro estudio: los pacientes con exposición solar ocupacional tienen un riesgo 1,78 veces superior que el que no tiene exposición solar ocupacional.

Los pacientes con exposición solar habitual presentan 8,5 veces más riesgo que los que no tienen fotoexposición de desarrollar un CCNM. Los pacientes con exposición solar ocasional presentan 4 veces más riesgo que los que no tienen fotoexposición de desarrollar un CCNM.

No encontramos diferencias en las curvas de probabilidad de estar libre de cáncer cutáneo entre pacientes con antecedente de quemaduras solares en la infancia y los que no las tienen. Sin embargo, el grupo que desconocía haberse quemado durante su infancia si presenta más riesgo de desarrollar un cáncer cutáneo.

En nuestra serie, la presencia de lentigos solares está claramente asociado al desarrollo de un CCNM de manera que los pacientes con lentigos tienen 7,5 veces más riesgo que los que no los tienen.

Concluimos que la **exposición solar ocupacional, habitual y ocasional junto con la presencia de lentigos solares son factores de riesgo independientes para el desarrollo del CCNM.**

Otros estudios: Se observó en el estudio español con trasplantados renales (66) que a los 10 años del trasplante, aquellos que habían tenido exposición solar ocupacional tenían una incidencia acumulada de CCNM del 85% frente al 22 % de los que no trabajaban al sol.

Tratamientos actual y previo

Nuestro estudio: no hemos podido aplicar el método de curvas de Kaplan Meier a los tratamientos inmunosupresores debido a:

- Los pacientes reciben 2-3 fármacos simultáneamente, lo que obliga a aplicar esta metodología por separado a cada una de las combinaciones de fármacos. Desgraciadamente, nuestra muestra no es lo suficientemente grande en cada una de estas combinaciones.
- Por otro lado, solo se puede aplicar el método de curvas de Kaplan Meier a pacientes que hayan recibido siempre el mismo tratamiento, lo cual no se cumple en casi ningún caso.

Lo más llamativo de nuestro estudio (Tablas 16 y 17 en Anexo) es el aumento del empleo del Everolimus, sólo disponible desde noviembre 2003:

- El 29,4% de los RTR tomaban Everolimus en el momento del estudio; de estos pacientes, el 85% fue tratado anteriormente con otro inmunosupresor

- El 13,6% de los RTC tomaban Everolimus en el momento del estudio; de estos pacientes, el 91% fue tratado anteriormente con otro inmunosupresor

Otra observación fue la disminución en el tratamiento con Azatioprina y Prednisona:

- El 45% (tanto RTR como RTC) de los pacientes que recibieron en algún momento Azatioprina han suspendido dicho fármaco
- Una quinta parte (el 18% de los RTR y el 20% de los RTC) de los pacientes que recibieron en algún momento Prednisona han suspendido dicho fármaco

Por contraste, el empleo de Sirolimus y del Mofetil Micofenolato se ha mantenido estable.

Otros estudios: esta observación coincide con los datos del estudio español de González-Vilchez en trasplantados cardíacos (219) donde demostraron que el uso de los m-TOR había aumentado acusadamente durante el período de 2005-2006. El Everolimus sustituyó al Sirolimus como fármaco m-TOR más utilizado a partir del 2005. La principal indicación médica para empezar a utilizar estos fármacos fue la presencia de cáncer cutáneo.

También observaron una disminución en el empleo del Mofetil Micofenolato y de Azatioprina del 66% en período del 2001-2004 hasta el 53% en el período 2006-2009. El uso de Prednisona disminuyó del 91% al 77% en estos mismo períodos.

2. Observaciones del cáncer no cutáneo en nuestra muestra

Nuestro estudio: nos ha llamado la atención encontrar muy pocos casos de síndromes linfoproliferativos en comparación con otras series. Esto puede ser debido a que los síndromes linfoproliferativos post-trasplante se han relacionado con tratamientos con Anticuerpos antilinfocitos (OKT3) o antitimocitos (223) mientras que el CCNM se ha relacionado con Ciclosporina en monoterapia (115) o con la triple terapia de Ciclosporina, Azatioprina y Prednisona (97).

Otros estudios: en una revisión sobre tumores malignos en trasplantados renales (220), se observó que los tumores más frecuentes tras el cáncer cutáneo fueron por orden los linfomas, el cáncer de cérvix y el cáncer de pulmón. Un estudio español (67) objetivó también una baja incidencia de síndromes linfoproliferativos post-trasplante y una alta incidencia de carcinoma de próstata en RTC en comparación con otros estudios europeos.

3. Observaciones del cáncer cutáneo en nuestra muestra

i. Diferencias entre RTR y RTC

Nuestro estudio: no hemos encontrado diferencias entre la incidencia del cáncer cutáneo entre RTR y RTC. Creemos que el **órgano trasplantado no influye** en la aparición del mismo.

Otros estudios: Dos estudios en Italia (57, 76) concluyen que el tipo de órgano trasplantado no influye en el desarrollo posterior de un cáncer cutáneo.

ii. Incidencia de cáncer cutáneo

Nuestro estudio: en RTR la incidencia total de cáncer de piel es 21,6%; con una incidencia acumulada de 5,2% a los 3 años del trasplante, 9,5% a los 6 años y 10,8% a los 10 años.

En RTC la incidencia total es 21,0% y la incidencia acumulada es 2 % al año, 9,7% a los 7 años y 14,2% a los 10 años post-trasplante.

Otros estudios: nuestra incidencia total es muy similar a la hallada por Marcen y colaboradores (75) en 174 trasplantados renales que fue 25,3%. Ellos encontraron una incidencia acumulada para el cáncer de piel de 13% a los 3 años, 27,5% a los 6 años y 48% a los 10 años post-trasplante.

Al comparar nuestra incidencia total de cáncer cutáneo para trasplantados de corazón con la obtenida en el estudio de España (55) en 150 trasplantados de corazón vemos que también son parecidas: 21,0% y 26% respectivamente. No ocurre lo mismo con la incidencia acumulada para el cáncer cutáneo ya que ellos observaron una incidencia acumulada de 4.3% al primer año del trasplante hasta un 43.8% a los 7 años del trasplante.

Sin embargo un estudio italiano realizado por Naldi (57) en 1,062 trasplantados renales y 267 trasplantados cardiacos obtiene incidencias acumuladas a los 5 años post-trasplante de 4,3% en RTR y 8,8% en RTC. A los 10 años post-

trasplante fueron 9,7% en RTR y 11,4% en RTC. Nuestros resultados se asemejan más a los de este estudio italiano.

iii. Ratio CEC/CBC

En *nuestro estudio* el ratio CEC/CBC para el total de pacientes fue 1,36. El ratio CEC/CBC en el grupo de trasplantados de riñón fue 0,85 frente al 3,06 de los trasplantados de corazón.

Otros estudios: Nuestros resultados se asemejan a los ratios obtenidos en otros estudios en España. En los estudios de Fuente y Ferrándiz (66) y Marcen (75) en trasplantados renales en 2003 obtuvieron un ratio CEC/CBC 0,7 y 1 respectivamente mientras que el estudio de España (55) en trasplantados cardiacos obtuvo un ratio CEC/CBC de 1,5 y Molina (221) 1,62. Nuestro ratio CEC/CBC en receptores de trasplante cardiaco es muy superior al de España (55) y Molina (221); este hecho podría explicarse porque los RTC de nuestro estudio tienen mayor exposición solar habitual, más antecedente de quemaduras solares y más lentigos solares que los RTR (Figuras 11-13). Sin embargo, debemos tener en cuenta que en un 21,60% de los RTC no pudimos saber la histología del cáncer cutáneo no melanoma.

El estudio italiano realizado por Naldi (57) encuentra un ratio CEC/CBC de 0,47 para el total de pacientes.

iv. Distribución del cáncer cutáneo

Tipo de tumor

Otros estudios: El estudio de Ferrandiz (70) y Fuente (66) encuentran que el CBC es el cáncer de piel más frecuente en RTR.

Molina (221) y España (55) refieren que el CEC es el cáncer de piel es más frecuente en RTC.

En un estudio en Bilbao (71), encuentran 6 Sarcomas de Kaposi en 1,230 trasplantados renales. Otro estudio en Madrid (74) revisó los datos clínicos de 1612 trasplantados cardíacos y renales y sólo encontraron dos casos de Micosis Fungoide.

No hay datos de incidencia de Melanoma en RTO españoles.

Nuestro estudio: coincide en estas observaciones. No hemos encontrado ningún linfoma cutáneo ni Sarcoma de Kaposi en nuestra muestra de pacientes.

Dado que sólo encontramos 2 Melanomas en RTR creemos que la incidencia de MM no aumenta tras el trasplante.

Subtipo histológico

Nuestro estudio: en conjunto el CEC más frecuente fue el intraepidérmico. Observamos que los RTC presentan CEC más agresivos que los RTR. Esto puede ser debido a que los RTC de nuestro estudio tienen mayor exposición solar habitual, más antecedente de quemaduras solares y más lentigos solares que los RTR (Figuras 11-13).

En cuanto al CBC, la forma más frecuente tanto en RTR como en RTC es la forma nodular. Le sigue en frecuencia el CBC superficial.

Otros estudios: en los estudios españoles e italianos no especifican el subtipo histológico. Nuestros hallazgos concuerdan con los de otros estudios europeos en los que el CBC nodular es la forma más frecuente seguida por el CBC superficial (93). En relación al CEC en receptores de trasplantes de órganos sólidos, predominan el CEC bien diferenciado y la Enfermedad de Bowen (39,59,37).

Número de tumores por paciente

Nuestro estudio: es frecuente encontrar pacientes con múltiples cánceres cutáneos especialmente en RTC.

Otros estudios: un estudio italiano señaló que el 45,5% de los pacientes que tenían un CCNM desarrollaron un segundo tumor en un rango de 3 meses a 10 años (76).

Distribución anatómica de los tumores

Nuestro estudio: la localización más frecuente del cáncer cutáneo en nuestros pacientes es en el tercio medio de la cara tanto en RTR como en RTC. La tercera localización más frecuente en los pacientes trasplantados de riñón son los miembros superiores mientras que en los trasplantados de corazón es el tronco anterior.

Otros estudios: en estudios españoles e italianos la localización preferencial de las lesiones es en áreas fotoexpuestas (55,57, 66) en particular la cabeza y el cuello. Le siguen en frecuencia las extremidades superiores, tronco y extremidades inferiores (72, 76).

Tumores cutáneos detectados durante el estudio

Nuestro estudio: la detección de nuevos CCNM con motivo del estudio es indicativo de la importancia que tiene la evaluación dermatológica periódica de estos pacientes.

Otros estudios: se ha demostrado que la evaluación dermatológica antes y después del trasplante ayuda a prevenir el CCNM (179).

CONCLUSIONES

1. No hemos encontrado diferencias significativas en relación al cáncer cutáneo entre la población de receptores de trasplante de riñón (RTR) y la población de receptores de trasplante de corazón (RTC); como ilustración de ello, la incidencia observada del cáncer de piel no melanoma en estos dos grupos de pacientes es respectivamente de 21,6% y 21,0%.

- El cáncer de piel no melanoma es la neoplasia más frecuente; el cáncer cutáneo más frecuente en RTR es el Carcinoma Basocelular mientras que el tumor cutáneo más frecuente en RTC es el Carcinoma Epidermoide.
- La incidencia de Melanoma no aumenta tras el trasplante.

2. Las principales características clínicas del cáncer de piel no melanoma en la población conjunta de RTR y RTC son:

- El subtipo histológico de CEC más frecuente es el Carcinoma intraepidérmico
- La forma histológica más frecuente de CBC es la forma nodular, seguida en frecuencia por el CBC superficial
- La localización más frecuente del cáncer cutáneo es el tercio medio de la cara (33,1% en RTR y 41,4% en RTC), seguida por el tercio superior de la cara (20,0% en RTR y 27,1% en RTC). La localización menos frecuente es la zona genital.
- De los pacientes que desarrollaron cáncer de piel, el 52% de los RTR y el 68% de los RTC presentaron dos o más tumores.

3. Hemos identificado los siguientes factores de riesgo asociados a la aparición de cáncer cutáneo en RTO:

- Edad avanzada al trasplante
 - Fototipo II
 - Color de piel clara
 - La exposición solar ocupacional
 - La exposición solar habitual y la exposición solar ocasional
 - La presencia de lentigos solares
 - Antecedente de rechazo de trasplante
 - El color de ojos azul y el pelo rubio parecen ser también factores de riesgo para el cáncer cutáneo, pero se necesitarían más pacientes para corroborar esta observación.
- Entre los factores que no hemos confirmado el riesgo asociado al desarrollo posterior de un cáncer cutáneo, podemos citar:
 - Tipo de órgano trasplantado
 - Sexo del paciente
 - Tabaco
 - No hemos podido comprobar el rol carcinogénico individual de cada fármaco. Hemos observado una tendencia en los tratamientos actuales al aumento en el empleo de los fármacos m-Tor y una disminución en el empleo de Corticoesteroides y Azatioprina.

4. En la comparación de nuestros resultados con otros estudios en RTO observamos:

- La incidencia total de cáncer cutáneo es similar a la de otros estudios españoles e italianos.
- Nuestro ratio CEC/CBC de 1,36 es similar al de otros estudios en países del Mediterráneo, y más bajo que el de estudios en Norte de Europa, EE.UU., Canadá y Australia.
- Nuestro estudio es el primer estudio que aporta datos de las características histológicas del cáncer cutáneo no melanoma en RTR y en RTC españoles.

ANEXO

TABLA 14: FOTOTIPO CUTÁNEO Y CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS DE RTR Y RTC

	RTR	RTC
Fenotipo	%	%
Fototipo II	30,3%	25,0%
Fototipo III	55,9%	53,6%
Fototipo IV	13,8%	21,4%
Piel Clara	30,8%	14,3%
Piel Marrón claro	46,2%	50,0%
Piel Marrón oscuro	22,1%	35,7%
Pelo Rojo	1,0%	3,6%
Pelo Rubio	11,3%	10,7%
Pelo Castaño claro	16,5%	32,1%
Pelo Castaño oscuro	40,7%	42,9%
Pelo Negro	30,4%	10,7%
Ojos Azul/gris	16,0%	21,4%
Ojos Verde	12,9%	7,1%
Ojos Castaño claro	16,0%	14,3%
Ojos Castaño oscuro	38,7%	57,1%
Ojos Castaño muy oscuro	16,5%	0,0%

TABLA 15: PRESENCIA DE FACTORES DE RIESGO PARA EL DESARROLLO DE CÁNCER CUTÁNEO EN NUESTROS

PACIENTES

Factor de Riesgo		RTR		RTC	
		Nº	%	Nº	%
Rechazo trasplante	No	140	70,4%	148	91,4%
	Sí	59	29,6%	14	8,6%
Fumador	No	124	62,3%	51	31,5%
	Sí	75	37,7%	111	68,5%
Virus	No	151	75,5%	159	98,1%
	VHB	9	4,5%	1	0,6%
	VHC	36	18,0%	2	1,2%
	VIH	0	0,0%	0	0,0%
	VHB+VHC	3	1,5%	0	0,0%
	VHC+VIH	1	0,5%	0	0,0%
Quemaduras	No	129	64,5%	7	33,3%
	No sabe	22	11,0%	5	23,8%
	Sí	49	24,5%	9	42,9%
Fotoexposición	No	39	19,4%	7	25,0%
	Ocasional	88	43,8%	8	28,6%
	Habitual	74	36,8%	13	46,4%
Léntigos	No	82	40,8%	4	14,8%
	Sí	119	59,2%	23	85,2%

TABLA 16: TRATAMIENTO EN EL MOMENTO DEL ESTUDIO EN AMBOS GRUPOS

	RTR		RTC	
Tratamiento	Nº	%	Nº	%
Ciclosporina	45	22,4%	98	60,5%
AZT	21	10,4%	54	33,3%
Micofenolato	135	67,2%	93	57,4%
Tacrolimus	86	42,8%	38	23,5%
Prednisona	156	77,6%	126	77,8%
Everolimus	59	29,4%	22	13,6%
Sirolimus	1	0,5%	2	1,2%

AZT: Azatioprina

TABLA 17: EXPOSICIÓN A OTROS TRATAMIENTOS PREVIOS AL ACTUAL EN AMBOS GRUPOS

	RTR		RTC	
Tratamiento	Nº	%	Nº	%
Ciclosporina	76	37,8%	117	72,2%
AZT	39	19,4%	98	60,5%
Micofenolato	93	46,3%	84	52,2%
Tacrolimus	91	45,3%	47	29,0%
Prednisona	190	94,5%	158	97,5%
Everolimus	9	4,5%	2	1,2%
Sirolimus	6	3,0%	1	0,6%

AZT: Azatioprina

TABLA 18: DISTRIBUCIÓN DE TUMORES CUTÁNEOS EN EL GRUPO DE TRASPLANTADOS DE RIÑÓN Y CORAZÓN

Tumores	RTR		RTC	
	Nº	%	Nº	%
CBC	60	51,7%	18	19,4%
CEC	51	44,0%	55	59,1%
MM	2	1,7%	0	0,0%
CCNM	3	2,6%	20	21,6%

CBC: Carcinoma basocelular; CEC: Carcinoma epidermoide; MM: Melanoma; CCNM: Cáncer cutáneo no melanoma

TABLA 19: DISTRIBUCIÓN ANATÓMICA DEL CÁNCER CUTÁNEO EN EL GRUPO DE RTR Y RTC

Localización	RTR		RTC	
	Nº	%	Nº	%
Tercio facial sup. y cuero cabelludo	23	20,0%	19	27,1%
Tercio medio	39	33,9%	29	41,4%
Tercio inferior	7	6,1%	5	7,1%
Tronco anterior	14	12,2%	8	11,4%
Tronco posterior	7	6,1%	2	2,9%
Genitales	1	0,9%	1	1,4%
MMSS	16	13,9%	1	1,4%
MMII	8	7,0%	5	7,1%

MMSS: Miembros superiores; MMII: miembros inferiores

TABLA 20: FACTORES SIN INCIDENCIA EN LA APARICIÓN DE TUMORES CUTANEOS

		Tiempo de supervivencia (T)					
Factor	Característica	% de traspl con tumor	Ratio s/ total	Media	Error típico	Int. confianza 95%	
						Inf.	Sup.
Fotoexposición	Sin exposición	5%	0,2x	23,1	0,64	21,8	24,3
	Ocasional	18%	0,8x	28,5	1,71	25,1	31,9
	Habitual	39%	1,7x	19,3	1,25	16,9	21,8
	Total	23%		26,4	1,14	24,2	28,6
Lentigos	No	4%	0,2x	28,7	0,73	27,3	30,1
	Si	35%	1,5x	22,5	1,43	19,7	25,3
	Total	23%		26,4	1,14	24,1	28,6
Fototipo	II	34%	1,4x	19,7	1,34	17,0	22,3
	III	21%	0,9x	27,3	1,48	24,4	30,2
	IV	9%	0,4x	20,2	0,96	18,3	22,1
	Total	23%		26,3	1,15	24,0	28,5
Profesión	No fotoexpuesto	21%	0,9x	27,2	1,18	24,9	29,6
	Fotoexpuesto	36%	1,6x	15,8	1,13	13,6	18,0
	Total	23%		26,4	1,13	24,2	28,7
Color ojos	Azul/gris	47%	2,0x	18,6	1,83	15,0	22,2
	Verde	19%	0,8x	22,2	1,91	18,5	26,0
	Castaño claro	21%	0,9x	22,1	1,64	18,9	25,3
	Castaño oscuro	23%	1,0x	26,6	1,75	23,2	30,0
	Castaño muy oscuro	6%	0,3x	23,1	1,22	20,7	25,5
	Total	24%		26,3	1,14	24,0	28,5
Color piel	Clara	32%	1,4x				
	Marrón claro	21%	0,9x		Test de Chi cuadrado		

	Marrón oscuro	19%	0,8x				
	Total	23%					
Pelo	Rojo	67%	2,8x	12,5	6,50	0,0	25,2
	Rubio	33%	1,4x	20,6	2,09	16,5	24,6
	Castaño claro	23%	1,0x	21,6	1,54	18,6	24,6
	Castaño oscuro	24%	1,0x	26,6	1,71	23,2	29,9
	Negro	18%	0,8x	23,8	1,59	20,7	26,9
	Total	24%		26,3	1,14	24,0	28,5
Edad de aparición del tumor	<=40 años	11%	0,5x	31,2	1,32	28,6	33,7
	41-60 años	23%	1,1x	18,3	0,72	16,9	19,7
	>60 años	30%	1,4x	13,9	0,97	12,0	15,8
	Total	21%		26,0	1,04	23,9	28,0
Rechazo trasplante	No	22%	1,1x	25,0	1,18	22,7	27,3
	Sí	16%	0,8x	25,1	1,30	22,5	27,6
	Total	21%		25,9	1,04	23,9	28,0

TABLA 21: FACTORES SIN INCIDENCIA EN LA APARICIÓN DE TUMORES CUTANEOS

				Tiempo de supervivencia			
Factor	Característica	% de traspl con tumor	Ratio s/ total	Error		Int. confianza 95%	
				Media	típico	Inf.	Sup.
Trasplante	Renal	21%	1,0x	27,1	1,23	24,7	29,5
	Cardiaco	21%	1,0x	17,2	0,66	15,9	18,5
	Total	21%	1,0x	26,0	1,04	23,9	28,0
Sexo	Hombre	22%	1,0x	21,9	0,95	20,1	23,8
	Mujer	19%	0,9x	27,6	1,65	24,3	30,8
	Total	21%	1,0x	26,0	1,04	23,9	28,0
Fumador	No	22%	1,1x	22,5	1,01	20,5	24,4
	Sí	20%	0,9x	26,7	1,53	23,7	29,7
	Total	21%	1,0x	26,0	1,05	24,0	28,1
Virus	No	21%	1,0x	Test de Chi cuadrado			
	VHB	40%					
	VHC	17%	0,8x				
	VHB+VHC	33%					
	VHC+VIH	0%					
	Total	21%	1,0x				
Quemaduras	No	21%	0,9x	27,7	1,38	24,9	30,4
	No sabe	38%	1,7x	16,4	2,44	11,6	21,2
	Sí	21%	0,9x	21,2	1,35	18,5	23,8
	Total	23%		26,4	1,16	24,1	28,7

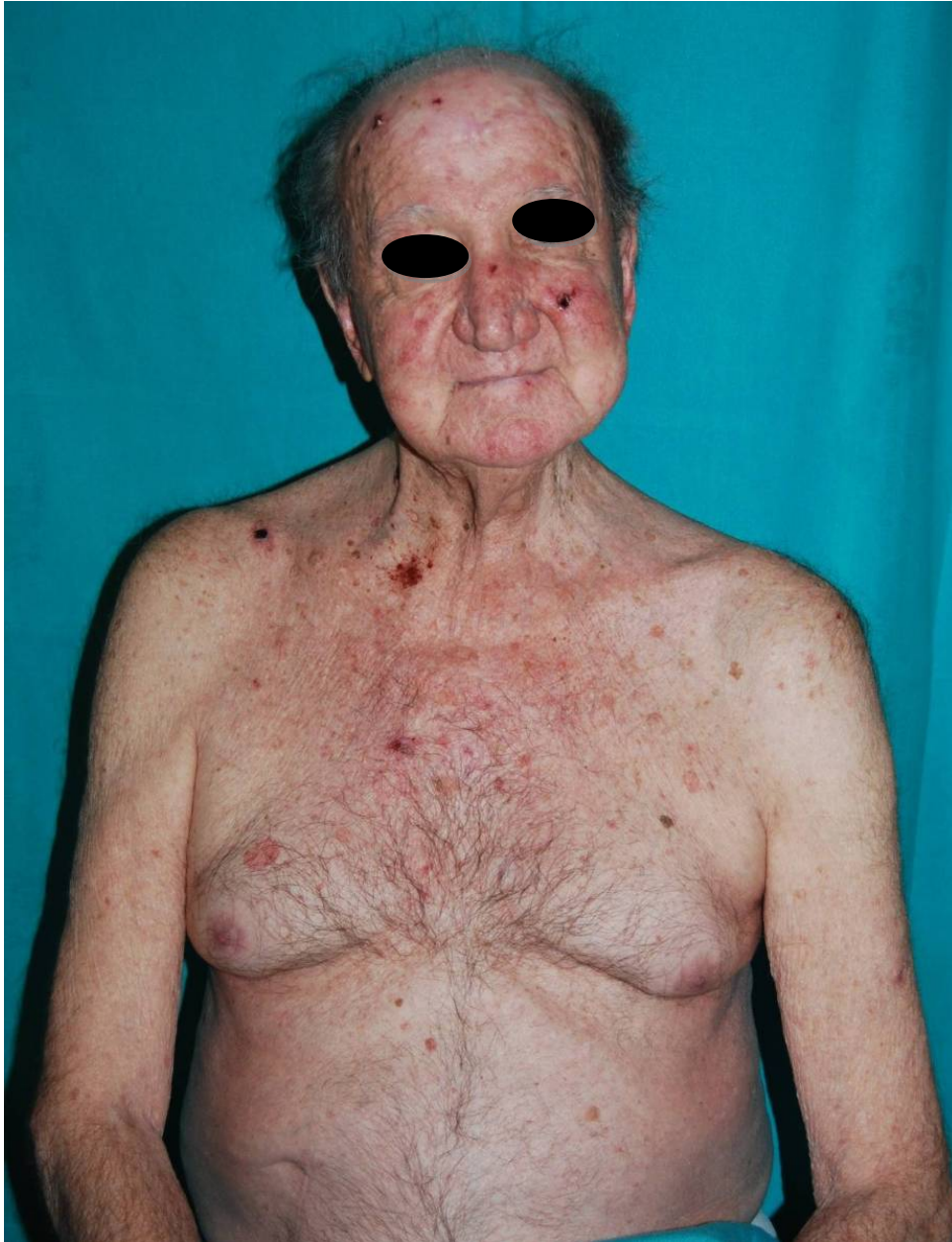


FIGURA 40: IMAGEN DE UN PACIENTE TRASPLANTADO DE CORAZÓN DE 78 AÑOS CON MÚLTIPLES
CCNM



FIGURA 41: DETALLE DEL TERCIO MEDIO DE LA CARA DEL PACIENTE: PRESENCIA DE DOS CEC EN AREA CON SIGNOS DE DAÑO SOLAR CRÓNICO



FIGURA 42: DETALLE DEL CUERO CABELLUDO DEL PACIENTE: DAÑO ACTÍNICO SEVERO CON CEC Y QUERATOSIS ACTÍNICAS



FIGURA 43: IMAGEN DE UN CEC SUBTIPO QUERATOACANTOMA EN UN PACIENTE TRASPLANTADO DE CORAZÓN



FIGURA 44: IMAGEN DE UN CEC BIEN DIFERENCIADO EN LA ESPALDA DE UN PACIENTE TRASPLANTADO DE CORAZÓN



FIGURA 45: IMAGEN DE UN CEC INTRAEPIDÉRMICO EN EL TRONCO DE UN PACIENTE TRASPLANTADO DE CORAZÓN

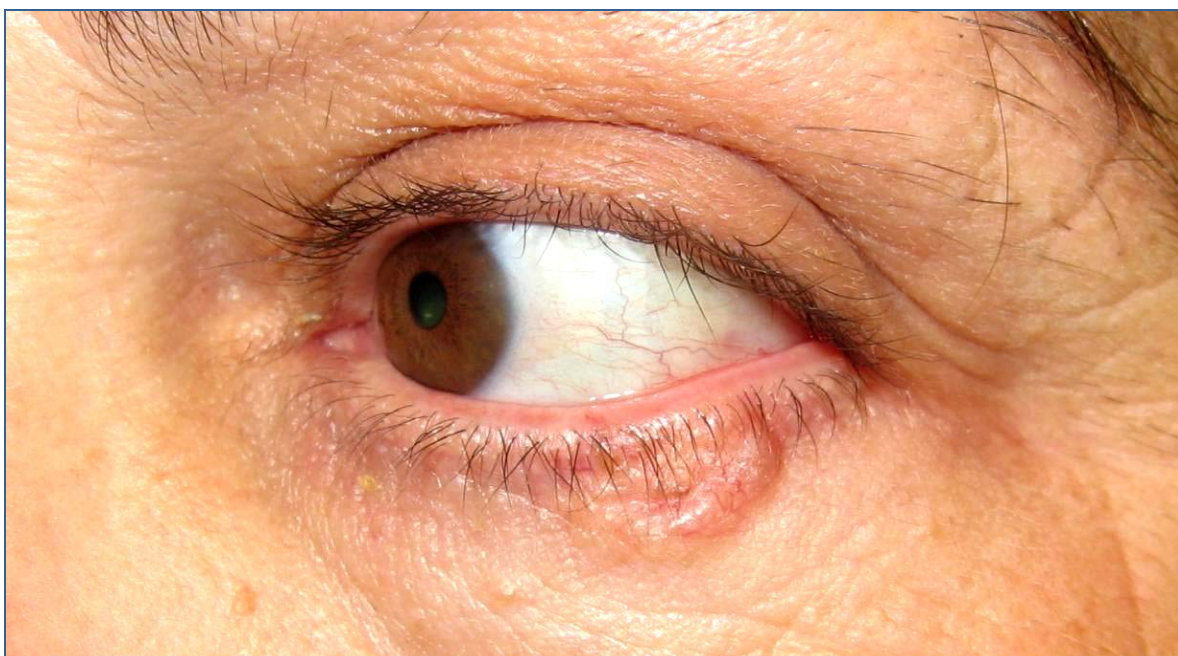


FIGURA 46: IMAGEN DE UN CARCINOMA BASOCELULAR NODULAR EN UNA PACIENTE TRASPLANTADA DE RIÑÓN



FIGURA 47: IMAGEN DE UN CBC SUPERFICIAL EN LA REGIÓN ESTERNAL EN UNA PACIENTE TRASPLANTADA DE RIÑÓN

AGRADECIMIENTOS

- Agradezco al Dr. Pablo Lázaro Ochaita, al Dr. Jesús Millán Núñez-Cortés y al Dr. Jose Antonio Avilés , directores de esta tesis, su apoyo y estímulo continuos para la realización de la misma
- Agradezco a los integrantes del Servicio de Dermatología del Hospital General Universitario Gregorio Marañón la ayuda y el apoyo para la recogida de datos de los pacientes
- Agradezco al Dr. Anaya y al Dr. Rengel, del Servicio de Nefrología del Hospital General Universitario Gregorio Marañón, su inestimable ayuda en el envío de pacientes a nuestro servicio
- Agradezco a la Dr. Fernández-Yañez y al Dr. Villa, del Servicio de Cardiología del Hospital General Universitario Gregorio Marañón, su inestimable ayuda en el envío de pacientes a nuestro servicio
- Agradezco a José María Bellón, matemático y estadístico del Servicio de Medicina Preventiva del Hospital su ayuda con el análisis de los resultados

BIBLIOGRAFÍA

1. Stockfleth E, Ulrich C, Meyer T, Arndt R, Christophers E. Skin diseases following organ transplantation-risk factors and new therapeutic approaches. *Trasplant Proc* 2001; 33:1848-53.
2. Walder BK, Robertson MR, Jeremy D. Skin Cancer and immunosuppression. *Lancet* 1971;2:1282-3
3. Hoover R, Fraumeni JF. Risk of cancer in renal-trasplant recipients. *Lancet* 1973;2:55-7.
4. Marshall V. Premalignant and malignant skin tumours in immunosuppressed patients. *Transplantation* 1974;17:272-5.
5. Koranda FC, Dehmel EM, Kahn G, Penh I. Cutaneous complications in inmunosuppressed renal homograft recipients. *JAMA* 1974; 229:419-24.
6. Mullen DL, Silverberg SG, Penn I, Hammond WS. Squamous cell carcinoma of the skin and lip in renal homograft recipients. *Cancer* 1976;37:729-34.
7. Sheil AG. Cancer in renal allograft recipients in Australia and New Zealand. *Trasplant Proc* 1977;9:1133-6.
8. Hoxtell EO, Mandel JS, Murray SS, Schuman LM, Goltz RW. Incidence of skin carcinoma after renal transplantation. *Arch Dermatol* 1977; 113:436-8.

9. Kinlen LJ, Sheil AG, Peto J, Doll R. Collaborative United Kingdom-Australian study of cancer in patients treated with immunosuppressive drugs. *Br Med J* 1979;2:1461-6.
10. Hardie IR, Strong RW, Hartley LC, Woodruff PW, Clunie GJ. Skin cancer in Caucasian renal allograft recipients living in subtropical climate. *Surgery* 1980; 87:177-83.
11. Dewhurst J. Cosmas and Damian, patron saints of doctors. *Lancet* 1988;2:1479–80.
12. Starzl TE. Organ transplantation: a practical triumph and epistemologic collapse. *Proc Am Philos Soc.* 2003;147:226–45.
13. Penn I, Hammond W, Brettschneider L, Starzl TE. Malignant lymphomas in transplantation patients. *Transplant Proc.* 1969;1: 106–12.
14. Randle HW. The historical link between solid-organ transplantation, immunosuppression, and skin cancer. *Dermatol Surg.* 2004;30:595–7.
15. Kelly WD, Lillehei RC, Merkel FK, Idezuki Y, Goetz FC. Allotransplantation of the pancreas and duodenum along with the kidney in diabetic nephropathy. *Surgery* 1967; 61: 827-37.
16. Lillehei RC, Ruiz JO, Acquino C, Goetz F. Transplantation of the pancreas. *Acta Endocrinol* 1976; 83: 303-18.

17. Bottomley WW, Ford G, Cunliffe WJ, Cotterill JA. Aggressive squamous cell carcinomas developing in patients receiving long-term azathioprine. *Br J Haematol* 1995; 133:460-2.
18. Lewis P, Hazleman BL, Hanka R, Roberts S. Cause of death in patients with rheumatoid arthritis with particular reference to azathioprine. *Ann Rheum Dis* 1980;39:457-61.
19. Campistol JM et al. Sirolimus therapy after early cyclosporine withdrawal reduces the risk for cancer in adult renal transplantation. *J Am Soc Nephrol*. 2006;17:581-9.
20. Koehl GE, Wagner F, Stoeltzing O, Lang SA, Steinbauer M, Schlitt HJ, Geissler EK. Mycophenolate mofetil inhibits tumor growth and angiogenesis in vitro but has variable antitumor effects in vivo, possibly related to bioavailability. *Transplantation*. 2007 Mar 15;83(5):607-14.
21. Han W, Ming M, He TC, He YY. Immunosuppressive cyclosporin A activates AKT in keratinocytes through PTEN suppression: implications in skin carcinogenesis. *J Biol Chem*. 2010;285:11369-77.
22. Kauffman HM, Cherikh WS, Cheng Y, Hanto DW, Kahan BD. Maintenance immunosuppression with target-of-rapamycin inhibitors is associated with a reduced incidence of de novo malignancies. *Transplantation* 2005;15;80:883-9.
23. Waldmann H, Polliak A, Hale G et al. Elimination of graft-versus-host disease by in-vitro depletion of alloreactive lymphocytes with a monoclonal rat anti-human lymphocyte antibody (CAMPATH-1). *Lancet* 1984;2:483-6.

24. Vinceti F, Larsen C, Durrbach A et al. Costimulation blockade with belatacept in renal transplantation. *N Engl J Med* 2005; 353:770-81.
25. Barret W, First M, Aron B, Penn I. Clinical courses of malignancies in renal transplant recipients. *Cancer* 1993; 72:2186-2189.
26. London NJ, Farmery SM, Will EJ, Davison AM, Lodge JP. Risk of neoplasia in renal transplant recipients. *Lancet* 1995;346: 403-6.
27. Penn I. Posttrasplant malignancies. *Trasplant Proc* 1999;31:1260-2.
28. Vajdic CM, Mc Donald SP, McCredie MR, et al. Cancer incidence before and after kidney transplantation. *JAMA* 2001; 296:2823-31.
29. Adami J, Gäbel H, Lindelöf B, et al. Cancer risk following organ transplantation: a nation-wide cohort study in Sweden. *Br J Cancer* 2003;89:1221-7.
30. Birkeland SA, Storm HH, Lamm LU, et al. Cancer risk after renal transplantation in the Nordic countries 1964- 1986. *Int J Cancer* 1995; 60:183-9.
31. Kyllonen L, Salmela K, Pukkala E. Cancer incidence in a kidney-transplanted population. *Trasplant Int* 2000;13:394-8.
32. Penn I. Occurrence of cancers in immunosuppressed organ transplant recipients. *Clin Trasplant* 1998;12:147-58.

33. Andres A. Cancer incidences after immunosuppressive treatment following kidney transplantation. *Crit Rev Oncol Hematol* 2005;56:71-85.
34. Euvrard S, Kanitakis J, Claudy A. Skin cancers after organ transplantation. *N Engl J Med* 2003; 348:1681–91.
35. Moosa MR. Kaposi´s sarcoma in kidney transplant recipients: a 23-year experience. *Q J Med* 2005;98:205-14.
36. Nickoloff BJ, Foreman KE. Etiology and pathogenesis of Kaposi´s sarcoma. *Recent Results Cancer Res* 2002;160:332-342.
37. Hartevelt MM, Bavinck JN, Kootte AM, Vermeer BJ, Vandenbroucke JP. Incidence of skin cancer after renal transplantation in The Netherlands. *Transplantation* 1990;49:506-9.
38. Cohen EB, Komorowski RA, Clowry LJ. Cutaneous complications in renal transplant recipients. *Am J Clin Pathol.* 1987;88:32-7.
39. Bordea C, Wojnarowska F, Millard PR, Doll H, Welsh K, Morris PJ. Skin cancers in renal-transplant recipients occur more frequently than previously recognized in a temperate climate. *Transplantation.* 2004;77:574-9.
40. Kinlen LJ, Sheil AG, Peto J, Doll R. Collaborative United Kingdom-Australasian study of cancer in patients treated with immunosuppressive drugs. *Br Med J.* 1979;2:1461-6.
41. Brown JH, Hutchison T, Kelly AM, McGeown MG. Dermatologic lesions in a transplant population. *Transplantation.* 1988;46:530-2

42. Birkeland SA. Malignant tumors in renal transplant patients. The Scandia transplant material. *Cancer* 1983;51:1571-5.
43. Blohmé I, Larkö O. Premalignant and malignant skin lesions in renal transplant patients. *Transplantation*. 1984;37:165-7.
44. Proby C et al. The Epidemiology of Transplant-Associated Keratinocyte Cancers in Different Geographical Regions. In: Steven T. Rosen, M.D., Series Editor. *Skin Cancer After Organ Transplantation*. Berlin: Springer; 2009. Berlin: Springer; 2009 p.79-82.45. Bouwes Bavinck JN, Hardie DR, Green A, Cutmore S, MacNaught A, O'Sullivan B, Siskind V, Van Der Woude FJ, Hardie IR. The risk of skin cancer in renal transplant recipients in Queensland, Australia. A follow-up study. *Transplantation*. 1996; 61:715-21.
46. Bouwes Bavinck JN, Robertson I, Wainwright RW, Green A. Excessive numbers of skin cancers and pre-malignant skin lesions in an Australian heart transplant recipient. *Br Heart J* 1995;74: 468-70.
47. Ong CS, Keogh AM, Kossard S, Macdonald PS, Spratt PM. Skin cancer in Australian heart transplant recipients. *J Am Acad Dermatol*. 1999;40 :27-34.
48. Ramsay HM, Fryer AA, Hawley CM, Smith AG, Nicol DL, Harden PN. Factors associated with nonmelanoma skin cancer following renal transplantation in Queensland, Australia. *J Am Acad Dermatol*. 2003;49: 397-406.

49. Ramsay HM, Reece SM, Fryer AA, Smith AG, Harden PN. Seven-year prospective study of nonmelanoma skin cancer incidence in U.K. renal transplant recipients. *Transplantation*. 2007;84: 437-9.
50. Moosa MR, Gralla J. Skin cancer in renal allograft recipients--experience in different ethnic groups residing in the same geographical region. *Clin Transplant*. 2005;19:735-41.
51. Moosa MR. Racial and ethnic variations in incidence and pattern of malignancies after kidney transplantation. *Medicine (Baltimore)*. 2005;84:12-22.
52. Hsu RB, Chen RJ, Chou NK, Ko WJ, Wang SS, Chu SH. Low incidence of malignancy after transplantation in Chinese heart allograft recipients. *Transpl Int*. 2005;18:283-8.
53. Hoshida Y, Aozasa K. Malignancies in organ transplant recipients. *Pathol Int*. 2004 ;54:649-58.
54. Carroll RP, Ramsay HM, Fryer AA, Hawley CM, Nicol DL, Harden PN. Incidence and prediction of nonmelanoma skin cancer post-renal transplantation: a prospective study in Queensland, Australia. *Am J Kidney Dis*. 2003;41: 676-83.
55. España A, Martinez-Gonzalez MA, Garcia-Granero M et al. A prospective study of incident nonmelanoma skin cancer in heart transplant recipients. *J Invest Dermatol* 2000; 115:1158–60.

56. Otlej CC, Cherikh WS, Salasche SJ, McBride MA, Christenson LJ, Kauffman HM. Skin cancer in organ transplant recipients: effect of pretransplant end-organ disease. *J Am Acad Dermatol*. 2005;53: 783-90.
57. Naldi L, Fortina AB, Lovati S, Barba A, Gotti E, Tessari G, Schena D, Diociaiuti A, Nanni G, La Parola IL, Masini C, Piaserico S, Peserico A, Cainelli T, Remuzzi G. Risk of nonmelanoma skin cancer in Italian organ transplant recipients. A registry-based study. *Transplantation*. 2000;70:1479-84.
58. Lindelöf B, Sigurgeirsson B, Gäbel H, Stern RS. Incidence of skin cancer in 5356 patients following organ transplantation. *Br J Dermatol*. 2000 ;143:513-9.
59. Moloney FJ, Comber H, O'Lorcain P, O'Kelly P, Conlon PJ, Murphy GM. A population-based study of skin cancer incidence and prevalence in renal transplant recipients. *Br J Dermatol*. 2006 Mar;154(3):498-504.
60. Jensen P, Hansen S, et al. Skin cancer in kidney and heart transplant recipients and different long-term immunosuppressive therapy regimens. *J Am Acad Dermatol* 1999;40:177-86.
61. Euvrard S, Kanitakis J, Pouteil-Noble C et al. Comparative epidemiological study of premalignant and malignant epithelial cutaneous lesions developing after kidney and heart transplantation. *J Am Acad Dermatol* 1995; 33:222–9.
62. Ulrich C, Schmook T, Sachse M et al. Comparative epidemiology and pathogenic factors for nonmelanoma skin cancer in organ transplant patients. *Dermatol Surg* 2004; 30:622–7.

63. Gupta AK, Cardella CJ, Haberman HF. Cutaneous malignant neoplasms in patients with renal transplants. *Arch Dermatol.* 1986 ;122:1288-93.
64. Hoxtell EO, Mandel JS, Murray SS, Schuman LM, Goltz RW. Incidence of skin carcinoma after renal transplantation. *Arch Dermatol.* 1977;113:436-8.
65. Webb MC, Compton F, Andrews PA, Koffman CG. Skin tumours posttransplantation: a retrospective analysis of 28 years' experience at a single centre. *Transplant Proc.* 1997 ;29: 828-30.
66. Fuente MJ, Sabat M, Roca J, Lauzurica R, Fernández-Figueras MT, Ferrándiz C. A prospective study of the incidence of skin cancer and its risk factors in a Spanish Mediterranean population of kidney transplant recipients. *Br J Dermatol.* 2003;149:1221-6.
67. Alvarez A, Sanroman B, Carro E, Vazquez-Martul E. Neoplasia in solid organ transplant recipients: single-center experience *Transplant Proc.* 2004 ;36:784-6.
68. Hermida Gutiérrez JF, Moreno Sierra J, Blázquez Izquierdo J, Gómez Vegas A, Silmi Moyano A, Prats Sánchez D, Fernández Pérez C, Resel Estévez, L. Incidence of tumors in renal transplant patients. Is there a changing tumor pattern in these patients? *Arch Esp Urol.* 1998;51:683-91.
69. Ferrándiz C, Fuente MJ, Fernández-Figueras MT, Bielsa I, Just M. p53 immunohistochemical expression in early posttransplant-associated malignant and premalignant cutaneous lesions. *Dermatol Surg.* 1999;25:97-101

70. Ferrándiz C, Fuente MJ, Ribera M, Bielsa I, Fernández MT, Lauzurica R, Roca J. Epidermal dysplasia and neoplasia in kidney transplant recipients. *J Am Acad Dermatol.* 1995;33:590-6.
71. Mitxelena J, Gomez-Ullate P, Aguirre A, Rubio G, Lampreabe I, Díaz-Pérez JL. Kaposi's sarcoma in renal transplant patients: experience at the Cruces Hospital in Bilbao. *Int J Dermatol.* 2003;42:18-22.
72. Herrero JI, España A, Quiroga J, Sangro B, Pardo F, Álvarez-Cienfuegos J, Prieto J. Nonmelanoma skin cancer after liver transplantation. Study of risk factors. *Liver Transpl.* 2005;11:1100-6.
73. Jiménez-Romero C, Manrique Municio A, Marqués Medina E, Colina F, Ortega Domene P, Gómez Sanz R, Meneu Diaz JC, Abradelo de Usera M, Moreno Elola A, Moreno Gonzalez E. Incidence of de novo nonmelanoma skin tumors after liver transplantation for alcoholic and nonalcoholic liver diseases. *Transplant Proc.* 2006;38:2505-7.
74. Rodríguez-Gil Y, Palencia SI, López-Ríos F, Ortiz PL, Rodríguez-Peralto JL. Mycosis fungoides after solid-organ transplantation: report of 2 new cases. *Am J Dermatopathol.* 2008;30:150-5.
75. Marcén R, Pascual J, Tato AM, Teruel JL, Villafruela JJ, Fernández M, Tenorio M, Burgos FJ, Ortuño J. Influence of immunosuppression on the prevalence of cancer after kidney transplantation. *Transplant Proc.* 2003;35:1714-6.

76. Tessari G, Naldi L, Boschiero L, Nacchia F, Fior F, Forni A, Rugiu C, Faggian G, Sassi F, Gotti E, Fiocchi R, Talamini G, Girolomoni G. Incidence and clinical predictors of a subsequent nonmelanoma skin cancer in solid organ transplant recipients with a first nonmelanoma skin cancer: a multicenter cohort study. *Arch Dermatol*. 2010;146:294-9
77. Euvrard S, Kanitakis J, Decullier E et al. Subsequent skin cancers in kidney and heart transplant recipients after the first squamous cell carcinoma. *Transplantation* 2006; 81:1093–100.
78. Fortina AB, Caforio AL, Piaserico S et al. Skin cancer in heart transplant recipients: frequency and risk factor analysis. *J Heart Lung Transplant* 2000; 19:249–55.
79. Caforio AL, Fortina AB, Piaserico S, Alaibac M, Tona F, Feltrin G, Pompei E, Testolin L, Gambino A, Volta SD, Thiene G, Casarotto D, Peserico A. Skin cancer in heart transplant recipients: risk factor analysis and relevance of immunosuppressive therapy. *Circulation*. 2000;102: III222-7.
80. Berg D, Otley CC. Skin cancer in organ transplant recipients: Epidemiology, pathogenesis, and management. *J Am Acad Dermatol*. 2002 ;47:1-17.
81. Terhorst D, Drecol U, Stockfleth E, Ulrich C. Organ transplant recipients and skin cancer: assessment of risk factors with focus on sun exposure. *British Journal of Dermatology* 2009 ;161 :85–89.

82. Moloney FJ, Almarzouqi E, O'Kelly P et al. Sunscreen use before and after transplantation and assessment of risk factors associated with skin cancer development in renal transplant recipients. *Arch Dermatol* 2005; 141:978–82.
83. Armstrong BK, Kricker A. The epidemiology of UV induced skin cancer. *J Photochem Photobiol B* 2001; 63:8–18.
84. Pfeifer GP, You YH, Besaratinia A. Mutations induced by ultraviolet light. *Mutat Res.* 2005; 571:19-31.
85. Ulrich SE. Mechanisms underlying UV-induced immune suppression. *Mutat Res.* 2005; 571:185-205.
86. McLelland J, Rees A, Williams G, Chu T. The incidence of immunosuppression-related skin disease in long-term transplant patients. *Transplantation.* 1988 ;46:871-4.
87. Bouwes Bavinck JN, Vermeer BJ, van der Woude FJ, Vandenbroucke JP, Schreuder GM, Thorogood J, Persijn GG, Claas FH. Relation between skin cancer and HLA antigens in renal-transplant recipients.
88. Comeau S, Jensen L, Cockfield SM et al. Non-melanoma skin cancer incidence and risk factors after kidney transplantation: a Canadian experience. *Transplantation* 2008; 27:86:535–41.
89. Liddington M, Richardson A, Higgins R et al. Skin cancer in renal transplant recipients. *Br J Surg* 1989; 76:1002.

90. Urwin HR, Jones PW, Harden PN et al. Predicting risk of nonmelanoma skin cancer and premalignant skin lesions in renal transplant recipients. *Transplantation* 2009; 87:1667–71.
91. Kovach BT, Stasko T. Skin cancer after transplantation. *Transplant Rev.* 2009;23:178-89.
92. Armstrong BK, Kricker A. The epidemiology of UV induced skin cancer. *J Photochem Photobiol B.* 2001;63:8-18.
93. Kanitakis J, Alhaj-Ibrahim L, Euvrard S, Claudy A. Basal cell carcinomas developing in solid organ transplant recipients: clinicopathologic study of 176 cases. *Arch Dermatol.* 2003;139:1133-7.
94. Harwood CA, Proby CM, McGregor JM, Sheaff MT, Leigh IM, Cerio R. Clinicopathologic features of skin cancer in organ transplant recipients: a retrospective case-control series. *J Am Acad Dermatol.* 2006;54:290-300.
95. Dworkin AM, Tober KL, Duncan FJ, Yu L, VanBuskirk AM, Oberyszyn TM, Toland AE. Chromosomal aberrations in UVB-induced tumors of immunosuppressed mice. *Genes Chromosomes Cancer.* 2009;48: 490-501.
96. Duncan FJ, Wulff BC, Tober KL, Ferketich AK, Martin J, Thomas-Ahner JM, Allen SD, Kusewitt DF, Oberyszyn TM, Vanbuskirk AM. Clinically relevant immunosuppressants influence UVB-induced tumor size through effects on inflammation and angiogenesis. *Am J Transplant.* 2007;7:2693-703.

97. Fortina AB, Piaserico S, Caforio AL, Abeni D, Alaibac M, Angelini A, Iliceto S, Peserico A. Immunosuppressive level and other risk factors for basal cell carcinoma and squamous cell carcinoma in heart transplant recipients. *Arch Dermatol.* 2004;140:1079-85.
98. Bouwes Bavinck JN, Kootte AM, Van Der Woude FJ, Vandenbroucke JP, Vermeer BJ, Claas FH. On a possible protective effect of HLA-A11 against skin cancer and keratotic skin lesions in renal transplant recipients. *J Invest Dermatol.* 1991;97: 269-72.
99. McGregor JM, Harwood CA, Brooks L, Fisher SA, Kelly DA, O'nions J, Young AR, Suretheran T, Breuer J, Millard TP, Lewis CM, Leigh IM, Storey A, Crook T. Relationship between p53 codon 72 polymorphism and susceptibility to sunburn and skin cancer. *J Invest Dermatol.* 2002;119: 84-90.
100. Cairey-Remonnay S, Humbey O, Mouglin C, Algros MP, Mauny F, Kanitakis J, Euvrard S, Laurent R, Aubin F. TP53 polymorphism of exon 4 at codon 72 in cutaneous squamous cell carcinoma and benign epithelial lesions of renal transplant recipients and immunocompetent individuals: lack of correlation with human papillomavirus status. *J Invest Dermatol.* 2002;118:1026-31.
101. Marshall SE, Bordea C, Wojnarowska F, Morris PJ, Welsh KI. p53 codon 72 polymorphism and susceptibility to skin cancer after renal transplantation. *Transplantation.* 2000;69:994-6

102. Marshall SE, Bordea C, Haldar NA, Mullighan CG, Wojnarowska F, Morris PJ, Welsh KI. Glutathione S-transferase polymorphisms and skin cancer after renal transplantation. *Kidney Int.* 2000 ;58:2186-93
103. Ramsay HM, Harden PN, Reece S, Smith AG, Jones PW, Strange RC, Fryer AA. Polymorphisms in glutathione S-transferases are associated with altered risk of nonmelanoma skin cancer in renal transplant recipients: a preliminary analysis. *J Invest Dermatol.* 2001;117:251-5.
104. Alamartine E, Berthoux P, Mariat C, Cambazard F, Berthoux F. Interleukin-10 promoter polymorphisms and susceptibility to skin squamous cell carcinoma after renal transplantation. *J Invest Dermatol.* 2003;120: 99-103.
105. Lira MG, Provezza L, Malerba G, Naldi L, Remuzzi G, Boschiero L, Forni A, Rugiu C, Piaserico S, Alaibac M, Turco A, Girolomoni G, Tessari G. Glutathione S-transferase and CYP1A1 gene polymorphisms and non-melanoma skin cancer risk in Italian transplanted patients. *Exp Dermatol.* 2006;15:958-65.
106. Fryer AA, Ramsay HM, Lovatt TJ, Jones PW, Hawley CM, Nicol DL, Strange RC, Harden PN. Polymorphisms in glutathione S-transferases and non-melanoma skin cancer risk in Australian renal transplant recipients. *Carcinogenesis.* 2005;26:185-91.
107. Lindelöf B, Granath F, Dal H, Brandberg Y, Adami J, Ullen H. Sun habits in kidney transplant recipients with skin cancer: a case-control study of possible causative factors. *Acta Derm Venereol* 2003; 83:189-93.

108. Kasiske BL, Snyder JJ, Gilbertson DT, Wang C. Cancer after kidney transplantation in the United States. *Am J Transplant*. 2004;4: 905-13.
109. Karagas MR, Nelson HH, Sehr P, Waterboer T, Stukel TA, Andrew A, Green AC, Bavinck JN, Perry A, Spencer S, Rees JR, Mott LA, Pawlita M. Human papillomavirus infection and incidence of squamous cell and basal cell carcinomas of the skin. *J Natl Cancer Inst*. 2006;98:389-95
110. Harwood CA, Suretheran T, McGregor JM, Spink PJ, Leigh IM, Breuer J, Proby CM. Human papillomavirus infection and non-melanoma skin cancer in immunosuppressed and immunocompetent individuals. *J Med Virol*. 2000 ;61:289-97.
111. Berkhout RJ, Bouwes Bavinck JN, ter Schegget J. Persistence of human papillomavirus DNA in benign and (pre)malignant skin lesions from renal transplant recipients. *J Clin Microbiol*. 2000 ;38:2087-96
112. de Jong-Tieben LM, Berkhout RJ, ter Schegget J, Vermeer BJ, de Fijter JW, Bruijn JA, Westendorp RG, Bouwes Bavinck JN. The prevalence of human papillomavirus DNA in benign keratotic skin lesions of renal transplant recipients with and without a history of skin cancer is equally high: a clinical study to assess risk factors for keratotic skin lesions and skin cancer. *Transplantation*. 2000; 69:44-9.
113. Wieland U, Ritzkowski A, Stoltidis M, Weissenborn S, Stark S, Ploner M, Majewski S, Jablonska S, Pfister HJ, Fuchs PG. Communication: papillomavirus

DNA in basal cell carcinomas of immunocompetent patients: an accidental association?. *J Invest Dermatol.* 2000;115:124-8.

114. Gupta AK, Cooper KD, Ellis CN, Nickoloff BJ, Hanson CA, Brown MD, Voorhees JJ. Lymphocytic infiltrates of the skin in association with cyclosporine therapy. *J Am Acad Dermatol.* 1990 ;23:1137-41.

115. Dantal J, Hourmant M, Cantarovich D, Giral M, Blancho G, Dreno B, Souillou JP. Effect of long-term immunosuppression in kidney-graft recipients on cancer incidence: randomised comparison of two cyclosporin regimens. *Lancet.* 1998;351:623-8.

116. Herman S, Rogers HD, Ratner D. Immunosuppression and squamous cell carcinoma: a focus on solid organ transplant recipients. *Skinmed.* 2007;6:234-8.

117. Harden PN, Fryer AA, Reece S, Smith AG, Ramsay HM. Annual incidence and predicted risk of nonmelanoma skin cancer in renal transplant recipients. *Transplant Proc.* 2001 ;33:1302-4.

118. Hatton JL, Parent A, Tober KL, Hoppes T, Wulff BC, Duncan FJ, Kusewitt DF, VanBuskirk AM, Oberyshyn TM. Depletion of CD4+ cells exacerbates the cutaneous response to acute and chronic UVB exposure. *J Invest Dermatol.* 2007 ;127:1507-15.

119. Glover MT, Deeks JJ, Raftery MJ, Cunningham J, Leigh IM. Immunosuppression and risk of non-melanoma skin cancer in renal transplant recipients. *Lancet.* 1997;349:398.

120. Wulff BC, Kusewitt DF, VanBuskirk AM, Thomas-Ahner JM, Duncan FJ, Oberyszyn TM. Sirolimus reduces the incidence and progression of UVB-induced skin cancer in SKH mice even with co-administration of cyclosporine A. *J Invest Dermatol.* 2008;128:2467-73.
121. Brewer JD, Otley CC, Christenson LJ, Phillips PK, Roenigk RK, Weaver AL. The effects of sirolimus on wound healing in dermatologic surgery. *Dermatol Surg.* 2008;34:216-23.
122. Mathew T, Kreis H, Friend P. Two-year incidence of malignancy in sirolimus-treated renal transplant recipients: results from five multicenter studies. *Clin Transplant.* 2004;18:446-9.
123. Salgo R, Gossmann J, Schöfer H, Kachel HG, Kuck J, Geiger H, Kaufmann R, Scheuermann EH. Switch to a sirolimus-based immunosuppression in long-term renal transplant recipients: reduced rate of (pre-)malignancies and nonmelanoma skin cancer in a prospective, randomized, assessor-blinded, controlled clinical trial. *Am J Transplant.* 2010;10:1385-93.
124. Manuelli M, De Luca L, Iaria G, Tatangelo P, Sforza D, Perrone L, Bellini MI, Angelico R, Anselmo A, Tisone G. Conversion to rapamycin immunosuppression for malignancy after kidney transplantation. *Transplant Proc.* 2010;42:1314-6.
125. Chiurchiu C, Carreño CA, Schiavelli R, Petrone H, Balaguer C, Trimarchi H, Pujol GS, Novoa P, Acosta F, González C, Arriola M, Massari PU; Argentinian Registry of Everolimus Treated Renal Transplant Recipients. Results of the

conversion to everolimus in renal transplant recipients with posttransplantation malignancies. *Transplant Proc.* 2010;42:277-9.

126. Euvrard S, Boissonnat P, Roussoulières A, Kanitakis J, Decullier E, Claudy A, Sebbag L. Effect of everolimus on skin cancers in calcineurin inhibitor-treated heart transplant recipients. *Transpl Int.* 2010; 23: 855-7.

127. Neuburg M. Transplant-associated skin cancer: role of reducing immunosuppression. *J Natl Compr Canc Netw.* 2007; 5:541-9.

128. Otley CC, Griffin MD, Charlton MR, Edwards BS, Neuburg M, Stasko T; Reduction of Immunosuppression Task Force of the International Transplant Skin Cancer Collaborative. Reduction of immunosuppression for transplant-associated skin cancer: thresholds and risks. *Br J Dermatol.* 2007; 157:1183-8.

129. Otley CC, Berg D, Ulrich C, Stasko T, Murphy GM, Salasche SJ, Christenson LJ, Sengelmann R, Loss GE Jr, Garces J. Reduction of immunosuppression for transplant-associated skin cancer: expert consensus survey. *Br J Dermatol.* 2006 ;154: 395-400.

130. Otley CC, Maragh SL. Reduction of immunosuppression for transplant-associated skin cancer: rationale and evidence of efficacy. *Dermatol Surg.* 2005;31:163-8.

131. Otley CC, Coldiron BM, Stasko T, Goldman GD. Decreased skin cancer after cessation of therapy with transplant-associated immunosuppressants. *Arch Dermatol.* 2001;137:459-63.

132. Otlej CC, Hirose R, Salasche SJ. Skin cancer as a contraindication to organ transplantation. *Am J Transplant*. 2005;5:2079-84.
133. Rook AH, Shapiro M. Cutaneous squamous-cell carcinoma. *N Engl J Med*. 2001;345:296.
134. Wu JJ, Orengo IF. Squamous cell carcinoma in solid-organ transplantation. *Dermatol Online J*. 2002;8:4.
135. Boyd AS, Stasko T, Cameron GS, Russell M, King LE Jr. Histologic features of actinic keratoses in solid organ transplant recipients and healthy controls. *J Am Acad Dermatol*. 2001 ;45:217-21.
136. Lindelöf B, Dal H, Wolk K, Malmborg N. Cutaneous squamous cell carcinoma in organ transplant recipients: a study of the Swedish cohort with regard to tumor site. *Arch Dermatol*. 2005 ;141:447-51.
137. Lindelof B, Jarnvik J, Ternesten-Bratel A, Granath F, Hedblad MA. Mortality and clinicopathological features of cutaneous squamous cell carcinoma in organ transplant recipients: a study of the Swedish cohort. *Acta Derm Venereol*. 2006;86:219-22.
138. Cooper JZ, Brown MD. Special concern about squamous cell carcinoma of the scalp in organ transplant recipients. *Arch Dermatol*. 2006;142:755-8.
139. Christiansen TN, Freije JE, Neuburg M, Roza A. Cutaneous squamous cell carcinoma metastatic to the parotid gland in a transplant patient. *Clin Transplant*. 1996 ;10:561-3.

140. Carucci JA. Cutaneous oncology in organ transplant recipients: meeting the challenge of squamous cell carcinoma. *J Invest Dermatol.* 2004;123:809-16.
141. Petter G, Haustein UF. Histologic subtyping and malignancy assessment of cutaneous squamous cell carcinoma. *Dermatol Surg.* 2000 ;26:521-30.
142. Martinez JC, Otley CC, Stasko T, Euvrard S, Brown C, Schanbacher CF, WeaverAL; Transplant-Skin Cancer Collaborative. Defining the clinical course of metastatic skin cancer in organ transplant recipients: a Multicenter collaborative study. *Arch Dermatol.* 2003;139:301-6..
143. Veness MJ, Quinn DI, Ong CS, Keogh AM, Macdonald PS, Cooper SG, Morgan GW. Aggressive cutaneous malignancies following cardiothoracic transplantation: the Australian experience. *Cancer.* 1999 15;85:1758-64.
144. Carucci JA, Martinez JC, Zeitouni NC, Christenson L, Coldiron B, Zweibel S, Otley CC. In-transit metastasis from primary cutaneous squamous cell carcinoma in organ transplant recipients and nonimmunosuppressed patients: clinical characteristics, management, and outcome in a series of 21 patients. *Dermatol Surg.* 2004;30:651-5.
145. Stasko T, Brown MD, Carucci JA, Euvrard S, Johnson TM, Sengelmann RD, Stockfleth E, Tope WD; International Transplant-Skin Cancer Collaborative; European Skin Care in Organ Transplant Patients Network. Guidelines for the management of squamous cell carcinoma in organ transplant recipients. *Dermatol Surg.* 2004 ;30:642-50.

146. Sexton M, Jones DB, Maloney ME. Histologic pattern analysis of basal cell carcinoma. Study of a series of 1039 consecutive neoplasms. *J Am Acad Dermatol*. 1990;23:1118-26.
147. Leffell DJ, Headington JT, Wong DS, Swanson NA. Aggressive-growth basal cell carcinoma in young adults. *Arch Dermatol*. 1991;127:1663-7
148. Dapprich DC, Weenig RH, Rohlinger AL, Weaver AL, Quan KK, Keeling JH, Walsh JS, Otley CC, Christenson LJ. Outcomes of melanoma in recipients of solid organ transplant. *J Am Acad Dermatol*. 2008;59:405-17.
149. Colegio OR, Proby CM, Bordeaux JS, McGregor JM; Melanoma Working Group of the International Transplant Skin Cancer Collaborative (ITSCC) & Skin Care in Organ Transplant Patients, Europe (SCOPE). Prognosis of pretransplant melanoma. *Am J Transplant*. 2009;9:862.
150. Hollenbeak CS, Todd MM, Billingsley EM, Harper G, Dyer AM, Lengerich EJ. Increased incidence of melanoma in renal transplantation recipients. *Cancer*. 2005;104:1962-7.
151. Zwald FO, Christenson LJ, Billingsley EM, Zeitouni NC, Ratner D, Bordeaux J, Patel MJ, Brown MD, Proby CM, Euvrard S, Otley CC, Stasko T; for the Melanoma Working Group of The International Transplant Skin Cancer Collaborative (ITSCC) and Skin Care in Organ Transplant Patients, Europe (SCOPE). Melanoma in Solid Organ Transplant Recipients. *Am J Transplant*. 2010;10(5):1297-304.

152. Le Mire L, Hollowood K, Gray D, Bordea C, Wojnarowska F. Melanomas in renal transplant recipients. *Br J Dermatol*. 2006 ;154:472-7.
153. Sánchez-Lázaro IJ, Almenar-Bonet L, Martínez-Dolz L, Buendía-Fuentes F, Agüero J, Navarro-Manchón J, Raso-Raso R, Salvador-Sanz A. Post-heart transplant tumors: chronology and impact on survival. *Transplant Proc*. 2010;42:3201-3.
154. Jensen AO, Svaerke C, Farkas D, Pedersen L, Kragballe K, Sørensen HT. Skin cancer risk among solid organ recipients: a nationwide cohort study in Denmark. *Acta Derm Venereol*. 2010;90:474-9.
155. Frankenthaler A, Sullivan RJ, Wang W, Renzi S, Seery V, Lee MY, Atkins MB. Impact of concomitant immunosuppression on the presentation and prognosis of patients with melanoma. *Melanoma Res*. 2010 ;20:496-500.
156. Matin RN, Mesher D, Proby CM, McGregor JM, Bouwes Bavinck JN, del Marmol V, Euvrard S, Ferrandiz C, Geusau A, Hackethal M, Ho WL, Hofbauer GF, Imko-Walczyk B, Kanitakis J, Lally A, Lear JT, Lebbe C, Murphy GM, Piaserico S, Seckin D, Stockfleth E, Ulrich C, Wojnarowska FT, Lin HY, Balch C, Harwood CA; Skin Care in Organ Transplant Patients, Europe (SCOPE) group. Melanoma in organ transplant recipients: clinicopathological features and outcome in 100 cases. *Am J Transplant*. 2008;8:1891-900.
157. Lévêque L, Dalac S, Dompormartin A, Louvet S, Euvrard S, Catteau B, Hazan M, Schollhamer M, Aubin F, Dreno B, Daguin P, Chevrant-Breton J, Penn I. Malignant melanoma in organ allograft recipients. *Transplantation*. 1996 ;61:274-8.

Frances C, Bismuth MJ, Tanter Y, Lambert D. Melanoma in organ transplant patients. *Ann Dermatol Venereol*. 2000;127:160-5.

158. Penn I. Transmission of cancer from organ donors. *Ann Transplant*. 1997;2(4):7-12.

159. Sheil AG. Donor-derived malignancy in organ transplant recipients. *Transplant Proc*. 2001 ;33:1827-9.

160. Strauss DC, Thomas JM. Transmission of donor melanoma by organ transplantation. *Lancet Oncol*. 2010;11:790-6.

161. Bajaj NS, Watt C, Hadjiliadis D, Gillespie C, Haas AR, Pochettino A, Mendez J, Stermann DH, Schuchter LM, Christie JD, Lee JC, Ahya VN. Donor transmission of malignant melanoma in a lung transplant recipient 32 years after curative resection. *Transpl Int*. 2010 ;23: e26-31.

162. Loren AW, Desai S, Gorman RC, Schuchter LM. Retransplantation of a cardiac allograft inadvertently harvested from a donor with metastatic melanoma. *Transplantation*. 2003 ;76:741-3.

163. Penn I. Cancers of the anogenital region in renal transplant recipients. Analysis of 65 cases. *Cancer*. 1986 ;58:611-6

164. Fairley CK, Sheil AG, McNeil JJ, Ugoni AM, Disney AP, Giles GG, Amiss N. The risk of ano-genital malignancies in dialysis and transplant patients. *Clin Nephrol*. 1994 ;41:101-5.

165. Sillman FH, Sentovich S, Shaffer D. Ano-genital neoplasia in renal transplant patients. *Ann Transplant*. 1997;2:59-66.
166. Blohmé I, Brynger H. Malignant disease in renal transplant patients. *Transplantation*. 1985 ;39:23-5.
167. García-Astudillo LA, Leyva-Cobián F. Human herpesvirus-8 infection and Kaposi's sarcoma after liver and kidney transplantation in different geographical areas of Spain. *Transpl Immunol*. 2006;17:65-9.
168. Mbulaiteye SM, Engels EA. Kaposi's sarcoma risk among transplant recipients in the United States (1993-2003). *Int J Cancer*. 2006; 119:2685-91.
169. Cattani P, Capuano M, Graffeo R, Ricci R, Cerimele F, Cerimele D, Nanni G, Fadda G. Kaposi's sarcoma associated with previous human herpesvirus 8 infection in kidney transplant recipients. *J Clin Microbiol*. 2001;39:506-8.
170. Marcelin AG, Calvez V, Dussaix E. KSHV after an organ transplant: should we screen? *Curr Top Microbiol Immunol*. 2007; 312:245-62.
171. Barete S, Calvez V, Mouquet C, Barrou B, Kreis H, Dantal J, Dorent R, Durand F, Dimitrov Y, Dupin N, Marcelin AG, Piette JC, Bitker MO, Francès C. Clinical features and contribution of virological findings to the management of Kaposi sarcoma in organ-allograft recipients. *Arch Dermatol*. 2000 ;136:1452-8.
172. Francès C, Mouquet C, Marcelin AG, Barete S, Agher R, Charron D, Benalia H, Dupin N, Piette JC, Bitker MO, Calvez V. Outcome of kidney

transplant recipients with previous human herpesvirus-8 infection. *Transplantation*. 2000; 69:1776-9.

173. Andreoni M, Goletti D, Pezzotti P, Pozzetto A, Monini P, Sarmati L, Farchi F, Tisone G, Piazza A, Pisani F, Angelico M, Leone P, Citterio F, Ensoli B, Rezza G. Prevalence, incidence and correlates of HHV-8/KSHV infection and Kaposi's sarcoma in renal and liver transplant recipients. *J Infect*. 2001;43: 195-9.

174. Euvrard S, Kanitakis J, Bosshard S, Lebbé C, Garnier JL, Touraine JL, Claudy A. No recurrence of posttransplantation Kaposi's sarcoma three years after renal retransplantation. *Transplantation*. 2002;73: 297-9.

175. Segoloni GP, Giraudi R, Messina M, Rossetti M, Biancone L, Leonardi G, Piccoli GB, Magnano A, Gai M. No recurrence of Kaposi's sarcoma in a case of renal retransplantation under a calcineurin inhibitor free immunosuppressive regimen: first report. *Transpl Int*. 2007;20: 395-6.

176. Samolitis NJ, Bharadwaj JS, Weis JR, Harris RM. Post-transplant lymphoproliferative disorder limited to the skin. *J Cutan Pathol*. 2004; 31:453-7.

177. Kovach BT, Sams HH, Stasko T. Multiple atypical fibroxanthomas in a cardiac transplant recipient. *Dermatol Surg*. 2005;3: 467-70.

178. Ulrich C, Kanitakis J, Stockfleth E, Euvrard S. Skin cancer in organ transplant recipients – where do we stand today? *Am J Transplant* 2008; 8:2192–8.

179. Stockfleth E, Ulrich C, Meyer T, Christophers E. Epithelial malignancies in organ transplant patients: clinical presentation and new methods of treatment. *Recent Results Cancer Res.* 2002;160:251–258
180. Christenson LJ, Geusau A, Ferrandiz C, Brown CD, Ulrich C, Stockfleth E, Berg D, Orengo I, Shaw JC, Carucci JA, Euvrard S, Pacheco T, Stasko T, Otley CC. Specialty clinics for the dermatologic care of solid-organ transplant recipients. *Dermatol Surg.* 2004; 30:598-603.
181. Patel MJ, Liégeois NJ. Skin cancer and the solid organ transplant recipient. *Curr Treat Options Oncol.* 2008 ;9:251-8.
182. Stoff B, Salisbury C, Parker D, O'Reilly Zwald F. Dermatopathology of skin cancer in solid organ transplant recipients. *Transplant Rev (Orlando).* 2010;24:172-89.
183. Carucci JA. Squamous cell carcinoma in organ transplant recipients: approach to management. *Skin Therapy Lett.* 2004;9:5-7.
184. Clayton AS, Stasko T. Treatment of nonmelanoma skin cancer in organ transplant recipients: review of responses to a survey. *J Am Acad Dermatol.* 2003;49:413-6.
185. Carucci JA. Management of squamous cell carcinoma in organ transplant recipients. *Semin Cutan Med Surg.* 2003;22:177-86.
186. Otley CC. Organization of a specialty clinic to optimize the care of organ transplant recipients at risk for skin cancer. *Dermatol Surg.* 2000;26:709-12.

187. Harden PN, Reece SM, Fryer AA, Smith AG, Ramsay HM. Skin cancer surveillance in renal transplant recipients: questionnaire survey of current UK practice. *BMJ*. 2001;323:600-1.
188. Randle HW. Surgical intervention for skin cancer in organ transplant recipients. *Cancer Treat Res*. 2009;146:433-8.
189. Aguayo-Leiva IR, Ríos-Buceta L, Jaén-Olasolo P. Surgical vs nonsurgical treatment of basal cell carcinoma. *Actas Dermosifiliogr*. 2010;101:683-92.
190. Bouwes-Bavinck JN, Euvrard S, Naldi L et al. Keratotic skin lesions and other risk factors are associated with skin cancer in organtransplant recipients: A case-control study in The Netherlands, United Kingdom, Germany, France and Italy. *J Invest Dermatol* 2007; 127: 1647–1656.
191. Ulrich C, Hackethal M, Ulrich M et al. Treatment of multiple actinic keratoses with topical diclofenac 3% gel in organ transplant recipients: A series of six cases. *Br J Dermatol* 2007; 156 S3: 40–42.
192. Ulrich, Bichel J, Euvrard S et al. Topical immunomodulation under systemic immunosuppression: Results of a multicentre, randomized, placebo-controlled safety and efficacy study of imiquimod 5% cream for the treatment of actinic keratoses in kidney, heart, and liver transplant recipients. *Br J Dermatol* 2007; 157S2: 25–31.
193. Perrett CM, McGregor JM, Warwick J et al. Treatment of post-transplant premalignant skin disease: A randomized inpatient comparative study of 5-

fluorouracil cream and topical photodynamic therapy. *Br J Dermatol* 2007; 156: 320–328.

194. Kovach BT, Stasko T. Use of topical immunomodulators in organ transplant recipients. *Dermatol Ther.* 2005;18:19-27.

195. De Graaf YG, Kennedy C, Wolterbeek R, Collen AF, Willemze R, Bouwes Bavinck JN. Photodynamic therapy does not prevent cutaneous squamous-cell carcinoma in organ-transplant recipients: Results of a randomized-controlled trial. *J Invest Dermatol* 2006; 126: 569–574.

196. Kovach BT, Murphy G, Otley CC, Shumack S, Ulrich C, Stasko T. Oral retinoids for chemoprevention of skin cancers in organ transplant recipients: results of a survey. *Transplant Proc.* 2006 Jun;38(5):1366-8. PubMed PMID: 16797305.

197. Kovach BT, Sams HH, Stasko T. Systemic strategies for chemoprevention of skin cancers in transplant recipients. *Clin Transplant.* 2005 Dec;19(6):726-34. PubMed PMID: 16313317

198. Marquez C, Bair SM, Smithberger E, Cherpelis BS, Glass LF. Systemic retinoids for chemoprevention of non-melanoma skin cancer in high-risk patients. *J Drugs Dermatol.* 2010 ;9:753-8.

199. Martinez JC, Otley CC, Okuno SH, Foote RL, Kasperbauer JL. Chemotherapy in the management of advanced cutaneous squamous cell carcinoma in organ transplant recipients: theoretical and practical considerations. *Dermatol Surg.* 2004;30:679-86.

200. Martinez JC, Otley CC, Euvrard S, Arpey CJ, Stasko T; International Transplant-Skin Cancer Collaborative. Complications of systemic retinoid therapy in organ transplant recipients with squamous cell carcinoma. *Dermatol Surg.* 2004;30:662-6.

Gallagher MP, Kelly PJ, Jardine M, Perkovic V, Cass A, Craig JC, Eris J, Webster AC. Long-term cancer risk of immunosuppressive regimens after kidney transplantation. *J Am Soc Nephrol.* 2010;21:852-8.

201. Krüger-Corcoran D, Stockfleth E, Jürgensen JS, Maltusch A, Nindl I, Sterry W, Lange-Asschenfeldt B, Ulrich C. Human papillomavirus-associated warts in organ transplant recipients. Incidence, risk factors, management. *Hautarzt.* 2010; 61:220-9.

202. Esser AC, Pittelkow MR, Randle HW. Human papillomavirus isolated from transplant-associated porokeratoses of mibelli responsive to topical 5% imiquimod cream. *Dermatol Surg.* 2006;32:858-61.

203. Ulrich C, Degen A, Patel MJ, Stockfleth E. Sunscreens in organ transplant patients. *Nephrol Dial Transplant.* 2008 ;23:1805-8.

204. Green A, Williams G, Neale R et al. Daily sunscreen application and betacarotene supplementation in suppression of basal cell carcinoma and squamous cell carcinoma of the skin. *Lancet* 1999;354:723–9.

205. Skiveren J, Mortensen EL, Haedersdal M. Sun protective behaviour in renal transplant recipients. A qualitative study based on individual interviews and the Health Belief Model.

J Dermatolog Treat. 2010 ;21:331-6.

206. Seukeran DC, Newstead CG, Cunliffe WJ. The compliance of renal transplant recipients with advice about sun protection measures. Br J Dermatol 1998; 138:301–3.

207. Clowers-Webb HE, Christenson LJ, Phillips PK, Roenigk RK, Nguyen TH, Weaver AL, Otley CC. Educational outcomes regarding skin cancer in organ transplant recipients: Randomized intervention of intensive vs standard education. Arch Dermatol. 2006;142:712-8.

208. Ismail F, Mitchell L, Casabonne D et al. Specialist dermatology clinics for organ transplant recipients significantly improve photoprotection and levels of skin cancer awareness. Br J Dermatol 2006; 155:916–25.

209. Ishikawa N, Tanabe K, Tokumoto T, et al. Clinical study of malignancies after renal transplantation and impact of routine screening for early detection: A single-center experience. Transplant Proc 2000; 32:1907-10.

210. Kasiske BL, Vazquez MA, Harmon WE, et al. Recommendations for the outpatient surveillance of renal transplant recipients. J AmSoc Nephrol 2000; 11: S1-86.

211. Ulrich C, Jürgensen JS, Degen A, Hackethal M, Ulrich M, Patel MJ, Eberle J, Terhorst D, Sterry W, Stockfleth E. Prevention of non-melanoma skin cancer in organ transplant patients by regular use of a sunscreen: a 24 months, prospective, case-control study.Br J Dermatol. 2009 ;161:78-84.

212. Cowen EW, Billingsley EM. Awareness of skin cancer by kidney transplant patients. *J Am Acad Dermatol*. 1999;40:697-701.
213. Butt A, Roberts DL. Renal transplant recipients and protection from sun: need for education. *Lancet* 1997;349:179-80.
214. Kim NN, Boone SL, Ortiz S, Mallett K, Stapleton J, Turrisi R, Yoo S, West DP, Rademaker AW, Robinson JK. Squamous cell carcinoma in solid organ transplant recipients: influences on perception of risk and optimal time to provide education. *Arch Dermatol*. 2009;145:1196-7.
215. Robinson JK, Fisher S, Turrisi R. Predictors of skin self-examination performance. *Cancer*. 2002;95:135–146.
216. Robinson JK, Rigel DS, Amonette RA. What promotes skin self-examination? *J Am Acad Dermatol*. 1998;38:752–757.
217. Manne S, Lessin S. Prevalence and correlates of sun protection and skin self-examination practices among cutaneous malignant melanoma survivors. *J Behav Med*. 2006;29: 419–434.
218. Gonzalez-Vilchez F, Almenar L, Arizón JM, Mirabet S, Delgado JF, Diez de Molina B, Gomez M, Paniagua MJ, Pérez-Villa F, Roig E, Vazquez de Prada JA. Temporal trends in the use of proliferation signal inhibitors in maintenance heart transplantation: a Spanish multicenter study. *Transplant Proc*. 2010; 42: 2997-3000.

219. Kauffman HM, Cherikh WS, McBride MA, Cheng Y, Hanto DW. Post-transplant de novo malignancies in renal transplant recipients: the past and present. *Transpl Int*. 2006 Aug;19:607-20.
220. Molina BD, Leiro MG, Pulpón LA, Mirabet S, Yañez JF, Bonet LA, Vilchez FG, Delgado JF, Manito N, Rábago G, Arizón JM, Romero N, Roig E, Blasco T, Pascual D, de la Fuente L, Muñiz J. Incidence and Risk Factors for Nonmelanoma Skin Cancer After Heart Transplantation. *Transplant Proc*. 2010 Oct; 42:3001-5.
221. Vilar-Coromina N, Miró-Queralt J, Cano-Bautista A, Vilardell-Gil L, Torres Babié P, Marcos-Gragera R. Non-melanoma skin cancer: incidence time trends analysis in Girona, Spain, 1994-2007. *Med Clin (Barc)*. 2011 Jul; 137:145-51.
222. Swinnen LJ, Costanzo-Nordin MR, Fisher SG, O'Sullivan EJ, Johnson MR, Heroux AL, Dizikes GJ, Pifarre R, Fisher RI. Increased incidence of lymphoproliferative disorder after immunosuppression with the monoclonal antibody OKT3 in cardiac-transplant recipients. *N Engl J Med*. 1990 Dec; 323:1723-8.

